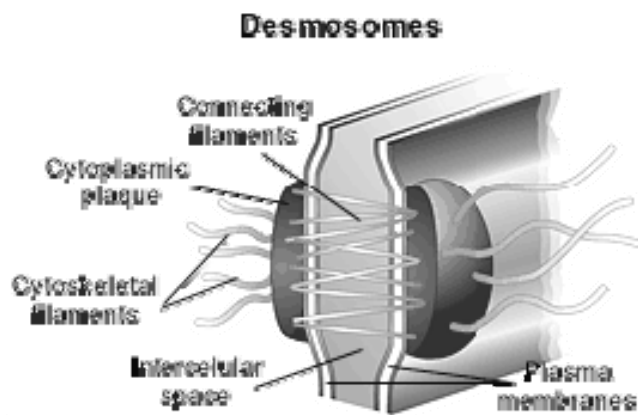


ДНЕПРОПЕТРОВСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ МЗ УКРАИНЫ
КАФЕДРА ГИСТОЛОГИИ

И.В.Твердохлеб

Учебное пособие по цитологии

(для студентов медицинских специальностей иностранного факультета)



Днепропетровск 2014

Содержание

Часть первая

ВВЕДЕНИЕ В ЦИТОЛОГИЮ. МЕМБРАНОЛОГИЯ.	3
Основные положения клеточной теории	3
Строение, свойства и функции биологических мембран	4
<i>Введение.</i>	4
<i>Принцип организации элементарной биологической мембраны</i>	5
<i>Важнейшие свойства биологических мембран</i>	7
<i>Функции плазмолеммы</i>	8
Способы трансмембранного переноса	9
Межклеточные соединения (контакты)	11

Часть вторая

ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКИЕ СТРУКТУРЫ.	14
Состав цитоплазмы	14
Эндоплазматическая сеть (эндоплазматический ретикулум)	15
Комплекс Гольджи	16
Лизосомы	18
Митохондрии	19
Цитоскелет	21
<i>Микрофиламенты</i>	21
<i>Микротрубочки</i>	23
<i>Промежуточные филаменты</i>	24
<i>Микротрабекулы</i>	25
Рибосомы	25

Часть третья

ЯДРО КЛЕТКИ И ПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ПРОЦЕССЫ.	27
Характеристика структурных компонентов ядра	27
<i>Ядерная оболочка (кариотека)</i>	27
<i>Хроматин</i>	29
<i>Ядрышки</i>	30
Деление клеток	31
<i>Митоз</i>	31
Клеточный цикл	32
Полипloidия	33
Гибель клеток	34

Часть первая

Введение в цитологию

Мембранология (строение и функция клеточных мембран)

Введение

Изучение мельчайших структур живых организмов стало возможным лишь после изобретения микроскопа, т.е. после 1600 года. Первое описание и изображения клеток дал в 1665 году английский ботаник Р.Гук: рассматривая тонкие срезы высушенной пробки, он обнаружил, что они «состоят из множества коробочек». Каждую из этих коробочек Гук называл клеткой («камерой»). Итальянский исследователь М.Мальпиги (1674), голландский ученый Антуан ван Лёвенгук, а также англичанин Н.Грю (1682) вскоре привели множество данных, демонстрирующих клеточное строение растений. Однако ни один из этих наблюдателей не понял, что действительно важным веществом был наполнявший клетки студенистый материал (впоследствии названный протоплазмой), а казавшиеся им столь важными «клетки» были просто безжизненными целлюлозными коробочками, в которых содержалось это вещество. До середины 19 века в трудах ряда ученых уже просматривались зачатки некой «клеточной теории» как общего структурного принципа. В 1831 году Р.Броун установил существование в клетке ядра, но не сумел оценить всю важность своего открытия. Вскоре после открытия Броуна несколько ученых убедились в том, что ядро погружено в полужидкую протоплазму, заполняющую клетку. Первоначально основной единицей биологической структуры считали волокно. Однако уже в начале 19 в. почти все стали признавать непременно элементом растительных и животных тканей структуру, которую называли пузырьком, глобулой, или клеткой.

С какими количествами клеток мы вообще имеем дело, начиная изучение цитологии в рамках высшего медицинского образования? У новорожденного крысенка 3 миллиарда клеток, а у взрослой крысы – 60 миллиардов. В течение всей жизни у крысы в кишечнике образуется и гибнет около 10^{13} (10 триллионов) эпителиальных клеток. В организме человека, который живет в 10 раз дольше и который в 100 раз крупнее крысы, совершается в 1000 раз больше клеточных делений (10^{16}).

Как же нам нам разобраться в том умопомрачительном количестве и разнообразии клеток, из которых построен организм каждого из нас? Давайте вооружимся клеточной теорией, которая в 1838 году была сформулирована легендарным Теодором Шванном с сотрудниками и за весь последующий период наполнилась глубоким содержанием и выделилась в самостоятельную фундаментальную науку – цитологию. Именно клеточная теория определила роль клеток в построении организма. Заслуга Т.Шванна заключается не в том, что он открыл клетки как таковые, но в том, что он оценил их значение как главного компонента всякой живой материи, субстрата жизни.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ КЛЕТОЧНОЙ ТЕОРИИ (А ТАКЖЕ СЛЕДСТВИЯ И ИСКЛЮЧЕНИЯ)

1. Клетка - наименьшая единица живого. Структуры субклеточного уровня, то есть отдельные компоненты клетки (ядро, митохондрии и т.д.) не могут полноценно существовать в изолированном состоянии: в них быстро развиваются процессы аутолиза и дегенерации.
2. Клетки сходны по общему плану строения. Практически все клетки имеют 3 основ-

ных компонента:

- а) плазматическую мембрану – отделяет содержимое клетки от внеклеточной среды;
- б) ядро – содержит наследственный материал (ДНК), связанный с ядерными белками;
- в) цитоплазму – это внеядерная часть клетки, включающая гомогенную гиалоплазму и многочисленные цитоплазматические структуры.

3. Клетки размножаются только путём деления ("каждая клетка – из клетки"). Не все клетки способны к делению: многие клетки, выполняющие сложные функции, в процессе своего созревания утратили эту способность. Но появление новых клеток происходит только путём деления таких клеток, которые способны делиться. Этим утверждением исключается возможность образования клеток из неклеточного материала.

4. В организме клетки функционируют не изолированно, а в тесной связи друг с другом, образуя единое целое (ткани, органы, системы органов). Поэтому клетки весьма различны: одни настроены на выполнение одного круга функций, другие – другого. Отсюда – различия структуры клеток и образуемого ими межклеточного вещества. Имея общий план строения (плазматическая мембрана, ядро, цитоплазма), клетки разных видов в большей или меньшей степени отличаются друг от друга.

Особое внимание следует обратить на ряд исключений, которые (по известной пословице) лишь подтверждают правило. Эти исключения демонстрируют те редкие случаи, когда наблюдается утрата классического клеточного строения.

Исключение первое: клетки эритроидного ряда на определённой стадии развития теряют ядро, что приводит к формированию безъядерных эритроцитов.

Исключение второе: симпласты (волокна скелетных мышц, наружный слой трофобласта плаценты). Это крупные образования, содержащие множество ядер. Появляются они двумя способами: 1) путём слияния исходных клеток (мышечные волокна), 2) в результате деления одних только ядер (без разделения цитоплазмы). Интересно, что в том случае, когда содержится не слишком большое число ядер, продолжают пользоваться термином "клетка" – хотя с формальной точки зрения совершенно необоснованно. Примеры – двуядерные и многоядерные клетки часто встречаются в печени, миокарде и т.д.

Исключение 3: синцитий. В этом случае после деления клетки между дочерними клетками остаются цитоплазматические мостики. Характерно, что если число неполных делений достаточно велико, синцитий может объединять по несколько тысяч клеток. Так, например, развиваются сперматогенные клетки – предшественники сперматозоидов.

СТРОЕНИЕ, СВОЙСТВА И ФУНКЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕМБРАН

Введение

Без мембран существование клетки невозможно, так как клеточное содержимое просто растеклось бы, информационные молекулы были бы утрачены в результате диффузии, процессы метаболизма стремились бы к термодинамическому равновесию – а это означает гибель всякой живой системы.

Все клетки окружены мембранами. Кроме того, в эукариотических клетках имеется обширная сеть внутриклеточных мембранных систем, составляющих большую часть внутриклеточных органелл (т.н. мембранные органеллы). Мембрана, окружающая живую клетку, представляет собой нечто значительно большее, чем просто вместилище или граница – она очень точно и тонко регулирует разницу между наружной и внутренней средой клетки. Для этого мембрана должна удовлетворять одному абсолютному требованию – она должна быть замкнутой; в ином случае вещества, переносимые через мембрану, тотчас же будут возвращаться обратно. Все известные на сегодня биологические мембраны образуют замкнутые пространства – компартменты, осуществляющие свою специфическую функцию.

Исходя из происхождения, структуры и функции мембраны разделяются на группы:

1. Плазмолемма (плазматическая мембрана, наружная клеточная мембрана).
2. Ядерная мембрана (кариолемма, ядерная оболочка).
3. Мембрана миелиновых оболочек (миелиновая мембрана).
4. Эндоплазматический ретикулум.
5. Аппарат Гольджи.
6. Возбудимые мембраны.
7. Митохондриальная мембрана.

Тем не менее, все перечисленные разновидности мембран в своем строении основаны на структуре элементарной биологической мембраны.

Принцип организации элементарной биологической мембраны

В 1925 году голландцы Гортер и Грендель впервые постулировали, что в основе строения мембран находятся липидные компоненты, которые объединяются в двуслойную структуру. На протяжении прошедших десятилетий интерес ученых-мембранологов к структуре мембран подогревался все возрастающим количеством биологических процессов, которые осуществляются с участием биомембран. Недостаток сведений о структуре мембран восполнялся избытком разнообразных гипотез и теорий об этой структуре. Наиболее значимыми из них явились:

1) **модель «сэндвича»** (Дэусон, Даниелли, 1935; дополнение о мембранных порах – 1955). Хорошо объяснила барьерную функцию мембраны за счет двойного слоя липидов, но оказалась несостоятельной в отношении расположения и роли мембранных белков;

2) **модель аллостерической кооперации** (Моно, Уаймен, Шанжэ, 1962). Рассматривала мембрану как включение билипидных фрагментов в белковый матрикс. Основное противоречие – чрезвычайная жесткость биомембраны и проблемы с обновлением белковых компонентов.

Интересно, что спустя 25 лет все-таки были обнаружены биологические мембраны, которые полностью соответствуют предложенной модели – это мембраны в составе капсидов (оболочек) многих вирусов (полиомиелита, табачной мозаики и других), которые обладают повышенной стабильностью и устойчивостью к внешним воздействиям;

3) **“жидкостно-мозаичная” модель** (Синджер, Николсон, 1972; Нобелевская премия). На данной модели необходимо остановиться более подробно, так как до сих пор она служит главным опорным пунктом для объяснения свойств и функций всех известных биологических мембран.

Общий химический состав мембран:

Липиды – от 25% до 75%

Белки – от 20% до 70%

Углеводы – от 5% до 12%.

Липиды

В составе мембран животных клеток различают 2 класса липидных соединений: фосфолипиды и холестерол (или холестерин) – амфипатические (амфифильные) соединения – т.е. обладающие двойным химическим сродством (рис.1.1):

одна часть (2б)(полярная головка) гидрофильная, липофобная (водорастворимая, жиронерастворимая) за счет наличия фосфатной группы PO_4^- ,

другая часть (2а)(двойной неполярный хвост) – гидрофобная, липофильная (водонерастворимая, жирорастворимая) за счет двух цепей той или иной жирной кислоты.

Поскольку две части молекулы мембранного липида несовместимы по растворимости, эти молекулы при помещении в водную среду естественным образом самоорганизуются в виде двойного слоя. Гидрофобная часть каждой молекулы только в этом случае может быть отделена от водной среды за счет погруженных гидрофильных головок. Таким образом, липиды всех мембран имеют одну и ту же принципиальную организацию – с двумя гидро-

фильными поверхностями, разделенными гидрофобной прослойкой.

Взаимодействие гидрофильных и гидрофобных групп играет важную роль не только в липидах, но и в мембранных белках. Нативная (естественная) конформация белковых молекул представляет собой не растянутую последовательность аминокислот, а плотно упакованную цепь. В этой форме белки обычно имеют избыток гидрофильных единиц на поверхности всей молекулы и преобладание гидрофобных единиц внутри молекул.

Белки

Мембранные белки подразделяются на два класса:

1. Интегральные белки связаны с мембранами очень прочно за счет того, что имеют в своем составе четко выраженный гидрофобный участок, прочно связанный с липидной сердцевиной биомембраны.

Все изученные до сих пор интегральные белки имеют открытые гидрофильные участки на обеих сторонах мембраны (трансмембранные белки) или на одной из ее сторон (рис.1.2).

2. Периферические белки слабо фиксированы к мембране, так как вовсе не связаны с гидрофобной зоной мембраны, а взаимодействуют с каким-либо интегральным белком, находясь на внутренней или наружной поверхности.

Классификация мембранных белков по функциональному признаку:

- 1) ферменты;
- 2) переносчики;
- 3) рецепторные белки;
- 4) структурные белки;
- 5) адгезионные белки.

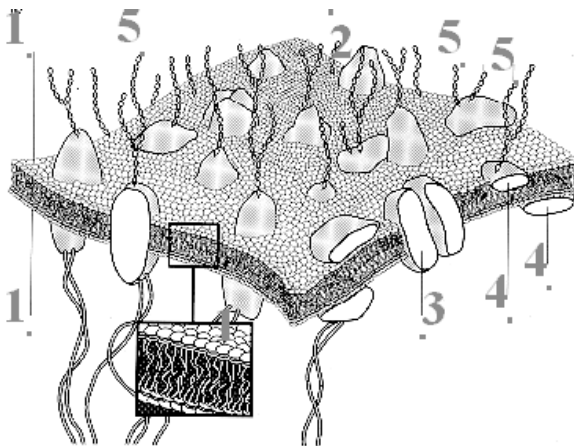


Рис.1.2. Схема элементарной биомембраны.

В основе биологической мембраны – двойной слой амфифильных липидов (1). Интегральные белки (3) глубоко встроены в мембрану, насквозь пронизывая липидный бислой. Периферические белки (4) связаны с одной из поверхностей мембраны. Углеводы (5) имеются во многих мембранных липидах и белках (соответственно, гликолипидах и гликопротеидах). В итоге, наружная и внутренняя поверхности одной и той же мембраны различны по своему составу.

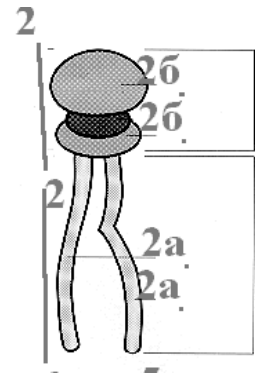


Рис.1.1. Схема амфифильной липидной молекулы.

2а – полярная головка, 2б – двойной гидрофобный хвост жирной кислоты.

Углеводы

Углеводные соединения в составе биомембран формируют на их внешней поверхности так называемый гликокаликс. Химические исследования показали, что одним из самых важных компонентов гликокаликса служит сиаловая кислота и что надмембранный слой состоит преимущественно из гликопротеидов, содержащих эту кислоту. Большая часть таких гликопротеидов погружена в бимолекулярный липидный слой клеточной мембраны, так что

их углеводные цепи вместе с частью белковой молекулы, с которой они связаны, выступают наружу, в состав гликокаликса. Углеводные цепи гликолипидов также, по-видимому, выступают наружу. Таким образом, между гликокаликсом и лежащей непосредственно под ним мембраной существует очень тесная связь.

Принято считать, что гликокаликс, находящийся на поверхности клетки, действует, возможно, как склеивающий (адгезивный) фактор, способствующий тому, чтобы удерживать клетки вместе, часто весьма специфическим образом. Интересно, что если с клеток при помощи ферментов удалить большую часть гликокаликса, они остаются жизнеспособными и могут регенерировать утраченный слой в течение относительно короткого времени. Если же в клеточной мембране проделать хотя бы самые мельчайшие отверстия, то клетка гибнет. Гликокаликс, вероятно, играет также важную роль в том, чтобы клетки, принадлежащие к одному типу, могли узнавать друг друга и образовывать агрегаты.

Особенности клеточной поверхности, или гликокаликса, помогают также организму распознавать чужеродные клетки (например, при пересадке органов) и приводить в действие иммунные механизмы, вызывающие отторжение этих клеток. Характер поверхности, на основании которого распознаются чужеродные клетки, определяется интегральными гликопротеидами мембраны, углеводсодержащие концы которых выступают над поверхностью клетки.

Важнейшие свойства биологических мембран

А. Подвижность и пластичность мембраны.

Двойной слой мембраны (в соответствии с жидкостно-мозаичной моделью) отнюдь не статичен. Каждый монослой представляет собой чрезвычайно подвижную жидкую пленку, в которой липидные молекулы могут свободно диффундировать в боковом направлении, подобно молекулам в тонком слое жидкости. Это явление получило название “латеральной” (или горизонтальной) подвижности (или подвижности в плоскости мембраны), при которой две соседние липидные молекулы могут меняться местами друг с другом и с другими подобными молекулами около миллиона раз за 1 секунду. При этом и белки постоянно изменяют свое положение, но с меньшей скоростью. Необходимо отметить, что скорость латеральных перемещений определяется двумя главными факторами:

1) длиной гидрофобных хвостов жирных кислот: чем длиннее цепь, тем стабильнее мембрана;

2) температурой: при 37°C мембрана находится в жидкокристаллическом состоянии; при понижении температуры подвижность в плоскости мембраны резко уменьшается и мембрана переходит в состояние “кристаллического геля”.

Различные типы мембран поддерживают свое жидкокристаллическое состояние благодаря неодинаковому химическому составу (три главных примера):

А) плазматические мембраны – благодаря высокому содержанию фосфолипидов с короткими гидрофобными последовательностями;

Б) митохондриальные мембраны – благодаря высокому содержанию т.н. ненасыщенных жирных кислот в гидрофобной сердцевине мембраны;

В) миелиновые мембраны (мембраны миелиновых оболочек) – благодаря крайне высокому содержанию холестерина (25% всех мембранных липидов).

Характерно, что в третьем (вертикальном) измерении подвижность липидов жестко ограничена. Переход молекулы из наружного слоя мембраны во внутренний (или наоборот) получил название flip-flop. Для того, чтобы амфифильная липидная молекула перескочила из одного монослоя в другой, полярная гидрофильная головка должна пройти через гидрофобную внутреннюю зону мембраны, где она нерастворима. Как показывают последние измерения, каждая данная липидная молекула перескакивает из одного слоя в другой не чаще чем раз в 14 суток, а для белковых молекул flip-flop и вовсе исключен.

Б. Обновление.

Правда, в этих условиях возникает вопрос о том, как же происходит постоянное обновление белковых молекул, обладающих ограниченным периодом полураспада (то есть ограниченным сроком существования и функционирования)?

Ответ на этот вопрос был получен учеными из Массачусетского университета в конце прошлого века. Было установлено, что новый белок, который должен заменить старый мембранный белок, синтезируется прямо на мембране. Схема очень проста: элементарная полипептидная нить, постоянно удлиняющаяся по ходу синтеза белковой молекулы, проходит через билипидный слой в виде тонкой линейной нити, которая не обладает амфифильными свойствами (гидрофильностью или гидрофобностью). Лишь после того, как полипептид полностью синтезирован и уже занял свое место в мембране, он конформируется в свою специфическую третичную структуру. Это ведет к очень важному следствию – беспрепятственному прохождению белковой молекулы через толщу мембраны (в состоянии полипептидной нити) и, таким образом, к обновлению мембранных белков без существенных ограничений.

В. Асимметричность.

Жидкокристаллические свойства облегчают задачу ее сборки, однако низкая частота перехода из одного слоя в другой могла бы позволить двум слоям мембраны сохранять различный белковый состав. Действительно, сейчас уже четко установлено, что все известные до сих пор типы биологических мембран обладают еще одним фундаментальным свойством – асимметричностью.

Это свойство основано на существенных различиях в молекулярном составе двух слоев биомембраны, причем различия затрагивают все структурные компоненты (липидные, белковые и углеводные). Асимметричность структурная отражает функциональную асимметричность – практически во всех сферах жизнедеятельности клетки оказывается необходимым создать существенную разницу свойств наружного и внутреннего слоев любой мембраны. Асимметричность стабильна – в основном благодаря ограничению перехода flip-flop (между слоями).

Функции плазмолеммы

1. Опорная функция. Мембрана участвует в формировании клетки: к ней крепятся элементы внутриклеточного скелета (микротрубочки, микрофиламенты и промежуточные филаменты).

2. Рецепторная функция. С наружной стороны плазмолеммы могут находиться специфические белки-рецепторы к биологически активным веществам - гормонам, медиаторам, антигенам.

3. Барьерная функция. За счёт своего липидного бислоя мембрана непроницаема для многих веществ (гидрофильных соединений и ионов), т.е. эффективно отграничивает цитоплазму от внеклеточной среды.

4. Транспортная функция. Плазмолемма содержит транспортные системы для переноса в клетку или из неё определённых веществ.

5. Создание трансмембранного потенциала. Среди транспортных систем плазмолеммы – Na^+ , K^+ -насос и каналы для ионов K^+ . Благодаря деятельности насоса внутри клеток создаётся избыток K^+ , а снаружи – Na^+ . Благодаря наличию K^+ -каналов небольшая часть ионов K^+ возвращается по градиенту концентрации на внешнюю сторону клеток. Поэтому плазмолемма всех клеток имеет снаружи положительный заряд, а между обеими сторонами мембраны существует трансмембранная разность потенциалов. Плазмолемма возбудимых клеток (мышечных и нервных) содержит, кроме того, Na^+ -каналы. Они открываются при возбуждении мембраны, что обуславливает изменение трансмембранного потенциала.

СПОСОБЫ ТРАНСМЕМБРАННОГО ПЕРЕНОСА

Перенос низкомолекулярных веществ через плазмолемму (рис.1.3)

1. Простая диффузия (пассивный транспорт). Это самостоятельное проникновение веществ через мембрану по градиенту концентрации. Так проходят небольшие нейтральные молекулы (H_2O , CO_2 , O_2) и низкомолекулярные гидрофобные органические вещества (жирные кислоты, мочевины).
2. Облегчённая диффузия. Вещество проходит через мембрану по градиенту своей концентрации, но с помощью специального белка – транслоказы. Молекулы последнего обычно пронизывают мембрану, образуя в ней транспортные каналы, и специфичны в отношении лишь данного вещества. Примеры - K^+ - и Na^+ -каналы.
3. Активный транспорт. Вещество переносится с помощью специальной транспортной системы (насоса) против градиента концентрации. Для этого требуется энергия АТФ. Пример - Na^+, K^+ -насос (или Na^+, K^+ -АТФаза).

Перенос в клетку крупных соединений (эндоцитоз)

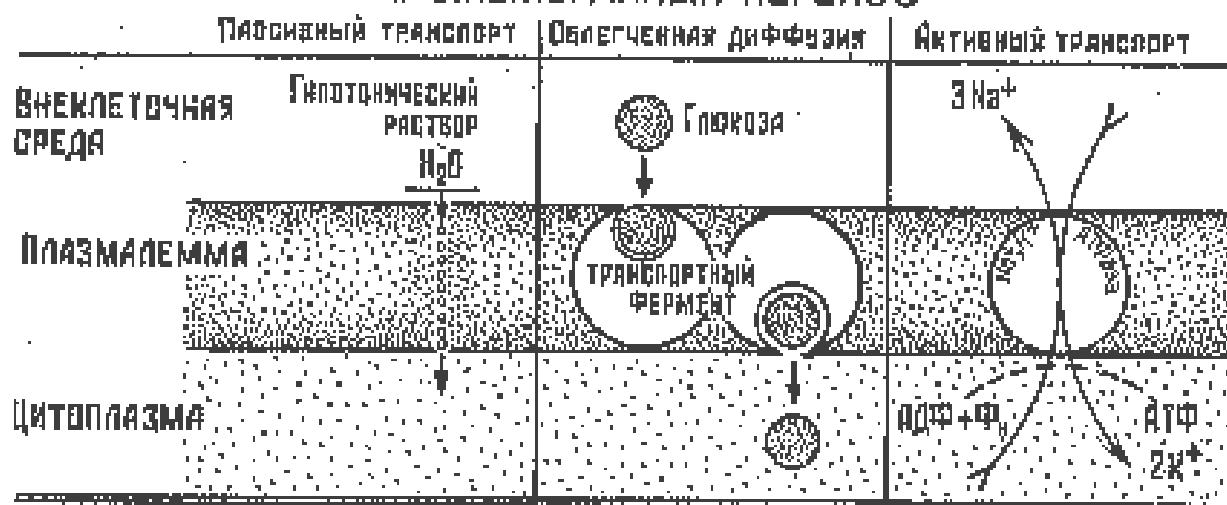
1. Пиноцитоз. Это захват и поглощение клеткой растворимых макромолекулярных соединений.
2. Фагоцитоз. То же самое, но в отношении твёрдых частиц.
3. Эндоцитоз, опосредованный рецепторами. Поглощаемый субстрат предварительно специфически связывается с поверхностными рецепторами плазмолеммы.

Перенос из клетки крупных соединений (экзоцитоз)

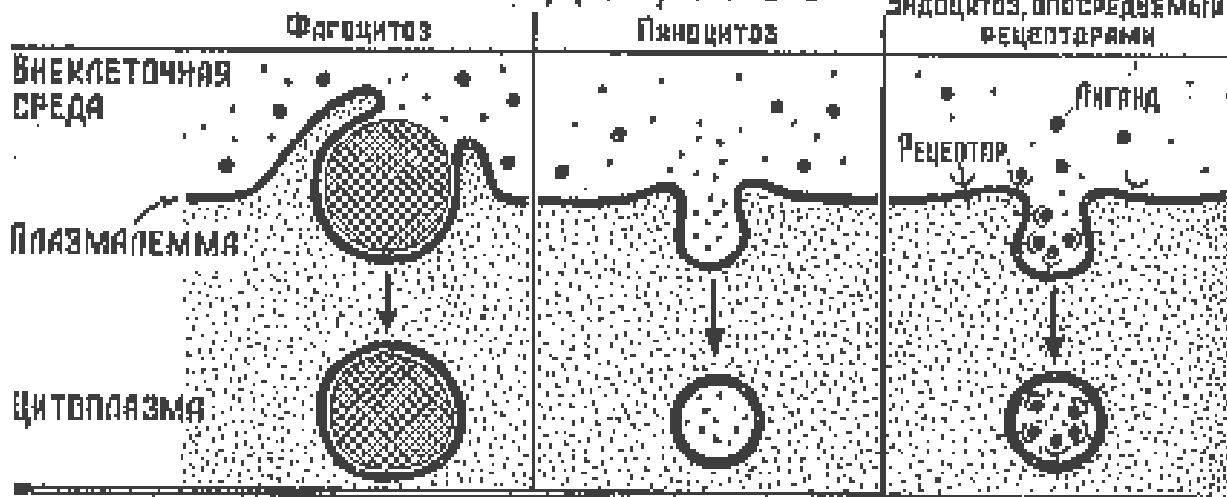
1. Секреция. Это выведение из клетки растворимых крупномолекулярных соединений.
2. Экскреция. Выброс из клетки твёрдых частиц.
3. Рекреция. Перенос твёрдых частиц через клетку (включает фагоцитоз и экскрецию).

А

ТРАНСМЕМБРАННЫЙ ПЕРЕНОС



ЭНДОЦИТОЗ



Б

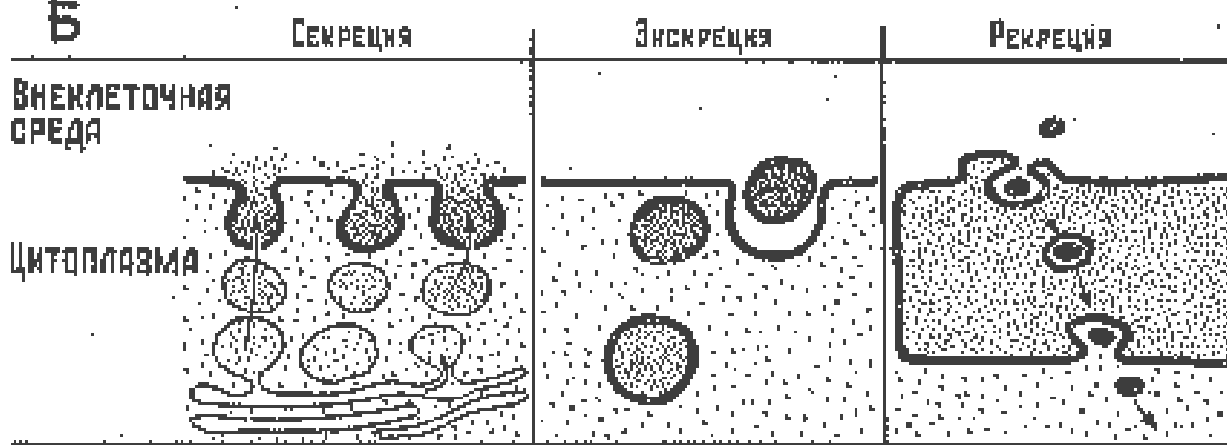


Рис.1.3. Схема трансмембранного транспорта (объяснения в тексте).

МЕЖКЛЕТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ (КОНТАКТЫ)

Межклеточные соединения обеспечивают специфические способы «общения» между соседними клетками в составе определенных тканей и даже между клетками, принадлежащими к различным гистогенетическим типам. Все специализированные клеточные соединения принято разделять на 2 основных вида: информационные и механические.

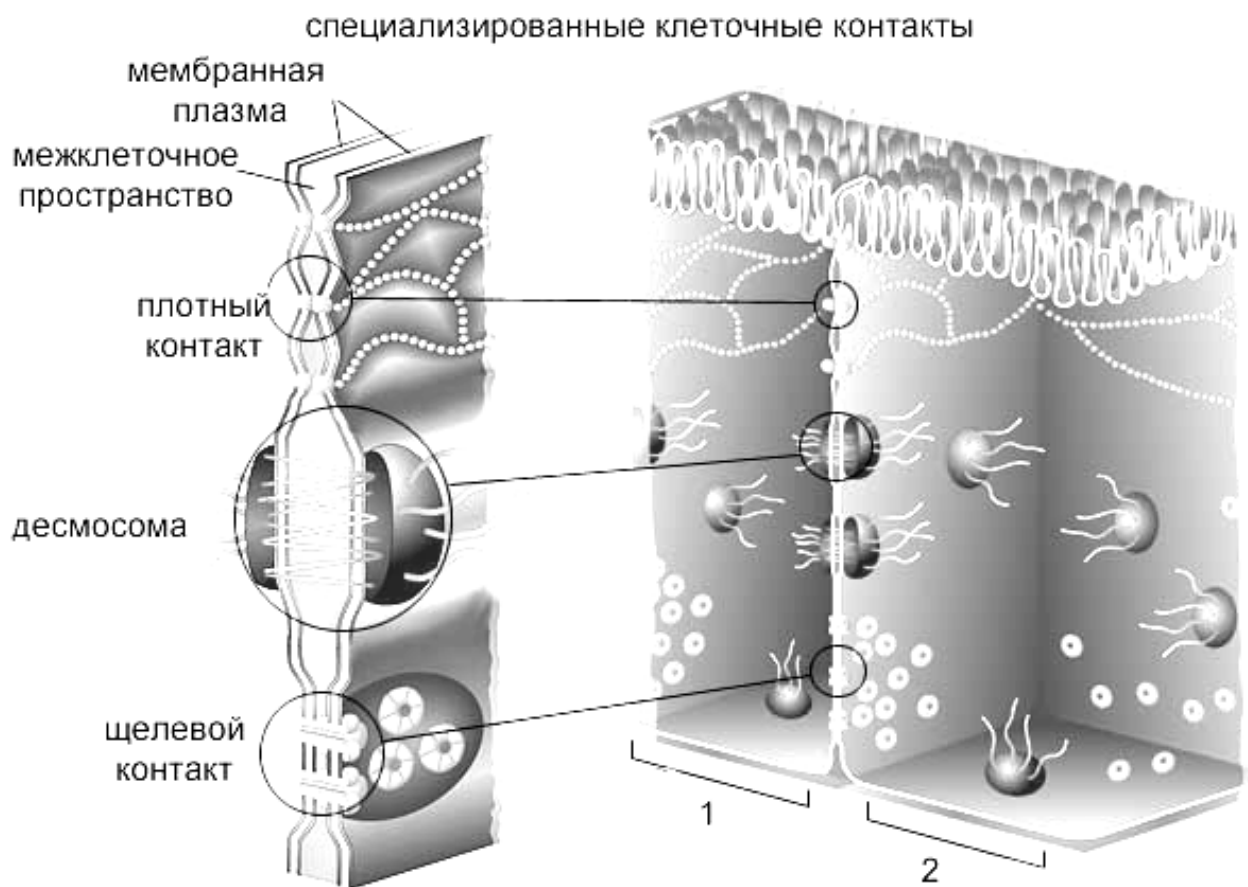


Рис.1.4. Общая схема специализированных межклеточных контактов.

1. Простое межклеточное соединение	Это просто сближение плазмолеммы соседних клеток на расстояние 15-20 нм без образования специальных структур.
2. Интердигитация (пальцевидное соединение)	Плазмолемма двух клеток, сопровождающая друг друга, инвагинирует в цитоплазму вначале одной, а затем - соседней клетки.
3. Щелевидное соединение (нексус, или gap-junction)	В области нексуса (длиной 0,5 – 3 мкм) плазмолеммы сближаются на расстояние 2 нм и пронизываются многочисленными белковыми каналами (коннексонами), связывающими содержимое соседних клеток. Через эти каналы (диаметром 2 нм) могут диффундировать ионы и небольшие молекулы.
4. Плотное соединение	Здесь плазмолеммы настолько плотно прилегают друг к другу, что местами они как бы сливаются в единую мембрану. Такие участки обеспечивают надёжное отграничение двух сред, находящихся по разные стороны от пласта клеток.
5. Десмосомы	В области десмосомы плазмолеммы утолщены с внутренней (цитоплазматической) стороны. От утолщённых участков плазмолеммы в цитоплазму отходят в виде пучка тонкие нити. Пространство между плазмолеммами заполнено утолщённым гликокаликсом, который пронизан межмембранными филаментами.
6. Синапсы	Это области передачи сигнала от одной возбудимой клетки другой. Структура синапсов будет рассмотрена в теме «Нервная ткань».

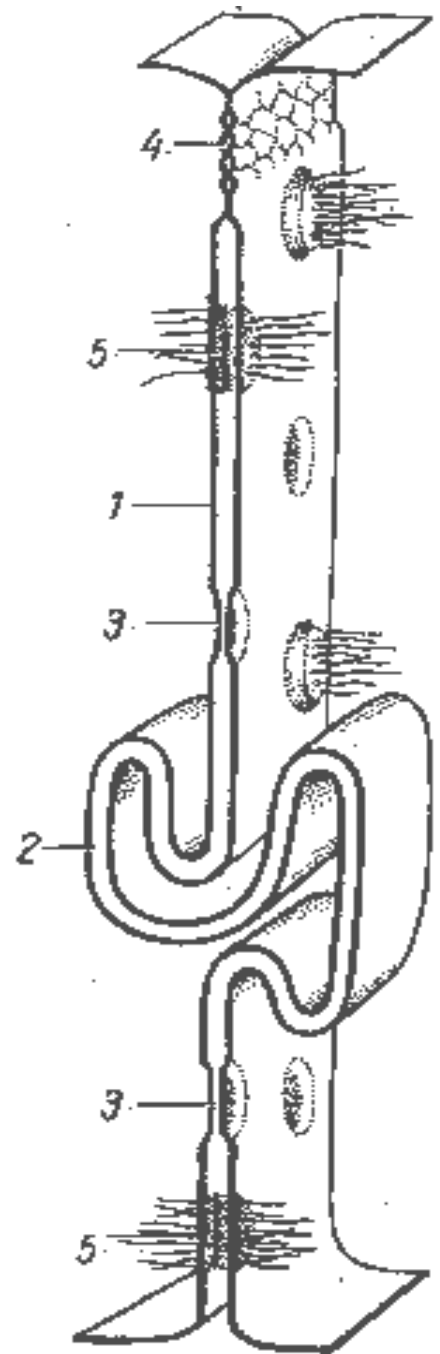


Рис.1.6. Нексус (электронная микрофотография и схема).

На микрофотографии (А) мы видим, что межклеточное пространство, широкое (1) вне нексуса, в области нексуса (2) резко суживается до щели в 2 нм. На схеме (Б) показаны коннексоны (3) - цилиндрические белковые каналы, идущие через две плазмолеммы (4) из одной клетки в другую.

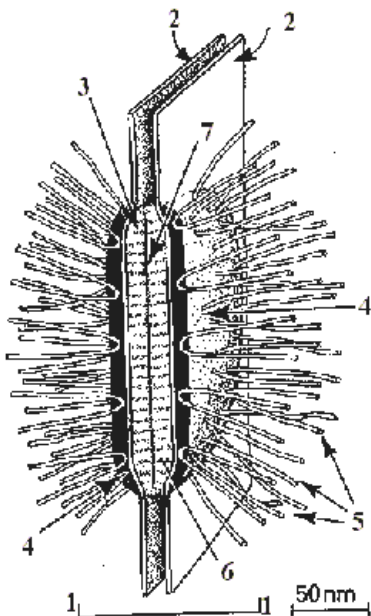
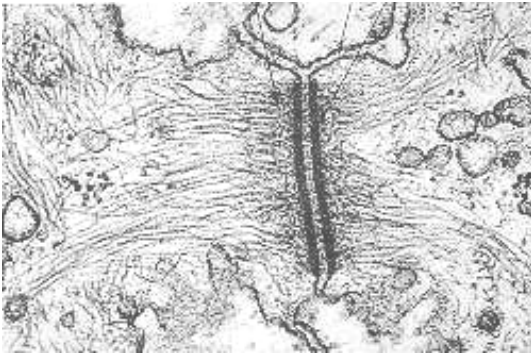
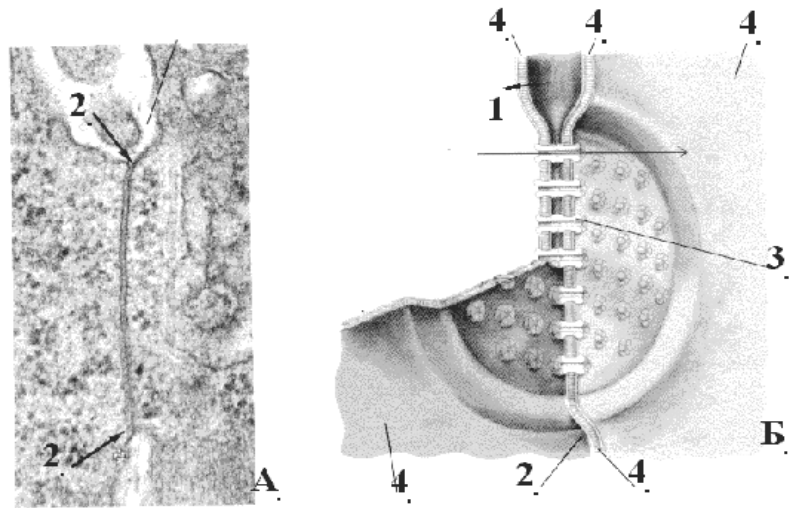


Рис.1.7. Десмосома (электронная микрофотография и схема).

Вне десмосомы (1) плазматические мембраны имеют обычную структуру (2). В области же десмосомы появляются дополнительные слои (3), а в цитоплазму клетки от прикрепительной пластинки (4) отходят тонкие фибриллы (5). Между плазмолеммами на схеме показаны поперечные межмембранные филаменты (6) и центральная перегородка (7), образованная слиянием наружных краёв гликокаликса соседних клеток.

Часть вторая

Цитоплазматические структуры

СОСТАВ ЦИТОПЛАЗМЫ

Цитоплазма клетки содержит следующие компоненты:

1. Гиалоплазма (цитозоль) – матрикс цитоплазмы, в котором находятся её структуры. Представляет собой водный раствор неорганических ионов, органических метаболитов, биополимеров (белков, полисахаридов, транспортных РНК и т.д.).

2. Органеллы – такие микроструктуры цитоплазмы, которые присутствуют практически во всех клетках и выполняют жизненно важные функции. Их делят на два типа.

I. Мембранные органеллы - отграничены собственной мембраной от окружающей гиалоплазмы, т.е. представляют собой закрытые компартменты.

1. Эндоплазматическая сеть (или эндоплазматический ретикулум) - совокупность плоских мембранных мешков (цистерн), вакуолей и трубочек.

2. Комплекс (аппарат) Гольджи - скопление 5-10 лежащих друг на друге плоских мембранных цистерн, от которых отшнуровываются мелкие пузырьки.

3. Лизосомы - мембранные пузырьки, содержащие ферменты гидролиза биополимеров (протеазы, нуклеазы, гликозидазы, липазы и т.д.).

4. Пероксисомы - мембранные пузырьки, содержащие оксидазы - ферменты окисления субстратов непосредственно кислородом.

5. Митохондрии - органеллы, отграниченные двумя мембранами, из которых внутренняя образует многочисленные впячивания (кристы) внутрь митохондрии.

Кристиан де Дюв объединяет комплекс из первых 4 видов органелл в понятие «ВАКУОМ» (Нобелевская премия 1974 г. совместно с А.Клодом и Дж.Паладе).

II. Немембранные органеллы - структуры, не окружённые мембраной.

1. Рибосомы - небольшие частицы из двух субъединиц рибонуклеопротеидов.

2. Цитоскелет и его производные.

A. Микрофиламенты ($d = 5 - 7$ нм) - нити из белка актина, пронизывающие гиалоплазму в косом направлении.

Б. Микроворсинки - выпячивания цитоплазмы, каркас которых составляют параллельные пучки микрофиламент.

В. Промежуточные филаменты ($d = 10$ нм) - нити, чей белковый состав различен в клетках разных тканей.

Г. Микротрубочки ($d = 24$ нм) - полые трубки из белка тубулина, имеющие радиальную ориентацию в клетке.

Д. Центриоли – 2 полых цилиндра, образованных микротрубочками и лежащих возле ядра.

Е. Реснички и жгутики - выпячивания цитоплазмы, каркас которых составляет аксонома - полый цилиндр из микротрубочек.

Таким образом, органелла – метаболически активный структурный элемент цитоплазмы, специализированный на выполнении конкретной функции, которая необходима для поддержания жизнедеятельности клетки. Примеры: энергообмен, биосинтетические процессы, транспорт веществ и др.

В зависимости от функционального профиля органеллы распределены следующим образом:

А. Органеллы общего назначения – без них клетка в принципе не может нормально функционировать.

Б. Специальные органеллы – определяют специализацию того или иного вида клеток (мышечные, нервные и т.п.). Данные органеллы будут рассмотрены в разделах общей и частной гистологии.

3. Включения – необязательные компоненты цитоплазмы; они возникают и исчезают в зависимости от состояния клетки. Различают 4 типа включений.

А. Трофические (капельки жиров, гранулы полисахаридов и т.д.) - резервные запасы питательных веществ.

Б и В. Секреторные и экскреторные включения - обычно это мембранные пузырьки, содержащие вещества, подлежащие выведению из клетки;

Г. Пигментные включения – экзогенные (красители, провитамин А и т.д.), эндогенные (меланин, гемосидерин (комплекс белка с железом) и др.).

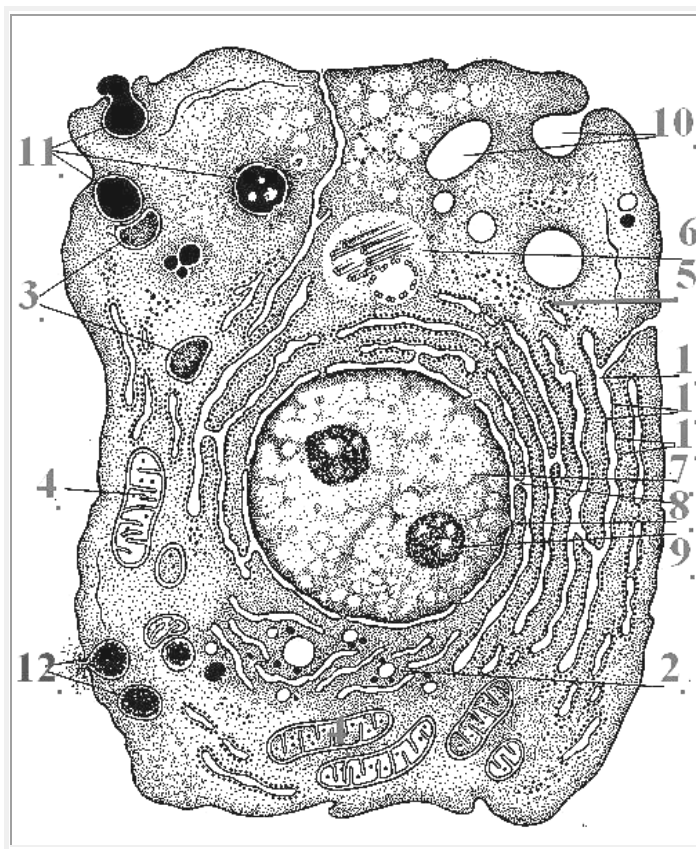


Рис.2.1. Схема ультрамикроскопического строения клетки.

эндоплазматическая сеть (1),
комплекс Гольджи (2).
лизосомы (3),
митохондрии (4),
рибосомы (5),
центриоль (6),
ядро (7),
ядерная оболочка (8),
ядрышко (9),
пиноцитозные пузырьки (10),
фагосомные вакуоли (11),
секреторные вакуоли (12).

ЭНДОПЛАЗМАТИЧЕСКАЯ СЕТЬ (ЭНДОПЛАЗМАТИЧЕСКИЙ РЕТИКУЛУМ)

Представляет собой единый непрерывный компартмент, ограниченный мембраной.

Эндоплазматическая сеть (ЭПС, ЭР) делится на два типа - гранулярную и агранулярную (или гладкую).

Гранулярный тип ЭР – система плоских мембранных цистерн, содержащих рибосомы на наружной поверхности. Белок, ответственный за связывание рибосомы – рибофорин. Комплекс мембран ГрЭР связан с наружной мембраной оболочки ядра и с перинуклеарной цистерной. Основная роль – синтез белков в 3 направлениях:

А) для плазматической мембраны;

Б) для мембраны лизосом;

В) экспортных белков (предназначенных для экзоцитоза).

При этом синтезируемая на рибосоме пептидная цепь проникает своим лидерным концом через мембрану в полость ЭПС, где затем оказывается весь белок и формируется его третичная структура (как было изложено на предыдущей лекции).

Здесь же (в просвете цистерн) начинается модификация белков – связывание их с углеводами или иными компонентами.

В тех клетках, где происходит активный синтез белка, ГрЭР выглядит в виде параллельных фенестрированных (сообщающихся между собой) ламеллярных (пластинчатых) структур, между которыми обнаруживается большое количество свободных рибосом (рис.2.2).

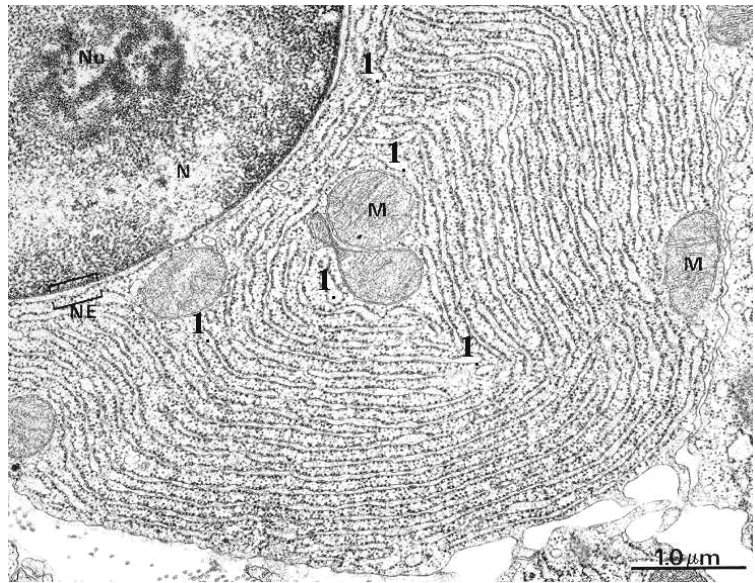


Рис.2.2. Электронограмма эндоплазматического ретикула.

Агранулярный тип ЭР – система анастомозирующих мембранных каналов, пузырьков и трубочек, не связанных с рибосомами, так как не содержит белка рибофорина (ответствен за фиксацию рибосомы). Мембраны обогащены ферментами гидроксилирования.

Функции ГЭР:

- 1) синтез стероидных гормонов (клетки коры надпочечников, гонады, эпителий почечных канальцев, гепатоциты, ооциты);
- 2) депонирование ионов кальция (за счет функционирования системы из 3-х звеньев – Са-связывающий белок + Са-АТФаза (насос) + Са-канал). Характерно для мышечных клеток, нейронов, хромоаффинных клеток, эндокриноцитов);
- 3) синтез углеводов (пример: гликоген) и липидов (пример: холестерин) для всех мембран клеточных органелл;
- 4) детоксикационная функция (гепатоциты);
- 5) разграничение тромбоцитов (мегакариоциты);
- 6) выделение ионов хлора (париетальные клетки желез желудка).

КОМПЛЕКС ГОЛЬДЖИ

В 1898 году итальянский невропатолог Камилло Гольджи сделал открытие, благодаря которому много лет спустя он вместе с Рамон-и-Кахалем был удостоен Нобелевской премии. Гольджи зафиксировал несколько кусочков ткани головного мозга в растворе бихромата, а затем пропитывал их солями серебра. Рассматривая эту ткань под микроскопом, он обнаружил в цитоплазме клеток темный материал, который располагался, образуя сеть; Гольджи назвал его сетчатым аппаратом клетки.

КГ (аппарат Гольджи, сетчатый аппарат, пластинчатый аппарат) – совокупность цистерн, пузырьков, пластинок, трубочек, мешочков. Основные элементы КГ – диктиосомы (от греч. Duction – сеть) – от одной до нескольких сотен. В клетках диктиосомы связаны друг с другом системой канальцев в результате чего образуется трехмерная секреторная сеть клетки. Отдельная диктиосома имеет чашеобразную форму, диаметр около 1 мкм, содержит 4-8 параллельно уплощенных цистерн, пронизанных порами. От них отщепляются мембранные

пузырьки и вакуоли диаметром 50-65 нм и секреторные гранулы диаметром 70-100 нм. Часть вакуолей содержит гидролитические ферменты (являются предшественниками лизосом).

В строении комплекса Гольджи наблюдается четкая структурная и метаболическая полярность. Цистерны комплекса Гольджи образуют три основных компартмента:

1. Цис-сторона, или цис-полюс (формирующаяся сторона) – более осмиофильная, состоит из цистерн, обращенных к гранулярной ЭПС. Краевая цистерна цис-стороны имеет многочисленные отверстия, к ней подходят транспортные вакуоли, которые отшнуровываются от канальцев гранулярной ЭПС. Вторая цистерна формирующейся стороны отверстий не имеет, но сильно растянута.

2. Промежуточный компартмент - состоит из небольшого количества уплощенных цистерн.

3. Транс-сторона, или транс-полюс (зрелая) - образована цистернами, которые обращены к вакуолям и секреторным гранулам и состоит из уплощенных цистерн, в которых появляются отдельные отверстия.

На небольшом расстоянии от краевой стороны транс-стороны расположена транс-сеть Гольджи (ГЭРЛ). Она образована цистернами неправильной формы со вздутиями, которые формируют просекреторные гранулы и конденсирующие вакуоли (рис.2.3).

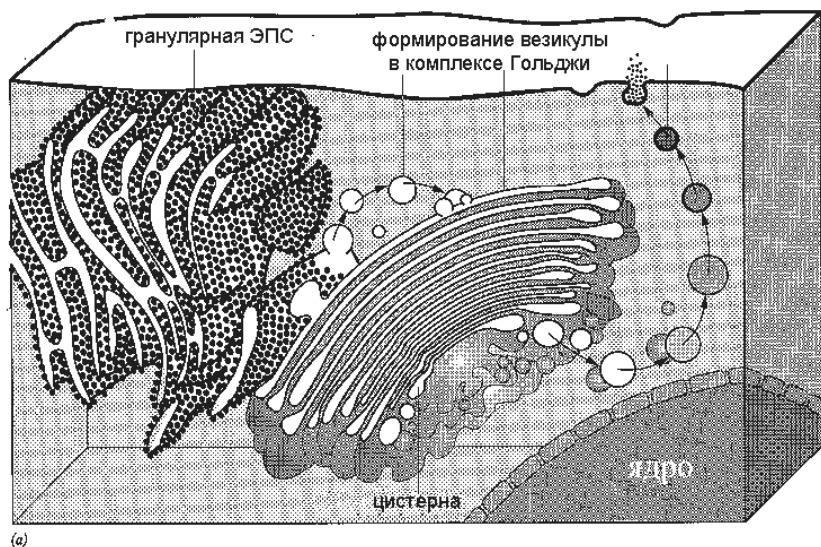


Рис.2.3. Общая схема комплекса Гольджи.

Функциональная полярность комплекса Гольджи обусловлена характером метаболических процессов и ферментативным спектром содержимого цистерн. В цистернах цис-стороны выявлена высокая активность ферментов гликозилтрансфераз, в цистернах транс-стороны тиаминпирофосфатазы и нуклеозиддифосфатазы, в транс-сети кислой фосфатазы.

Комплекс Гольджи располагается в секреторных клетках над ядром между гранулярной ЭПС и апикальной поверхностью клетки. В клетках с невысокой секреторной активностью комплекс Гольджи располагается вблизи центриолей.

Функции комплекса Гольджи:

1. Модификация секреторного продукта клетки (образование гликопротеинов, протеогликанов, гликолипидов и сульфатированных гликозаминогликанов путем гликозилирования и фосфорилирования).

2. Концентрирование секреторных продуктов.

3. Упаковка секреторного продукта и образование: а) клатриновых секреторных гранул, б) неклатриновых окаймленных пузырьков, в) лизосом.

Белки, синтезированные на гранулярной эндоплазматической сети, перемещаются к комплексу Гольджи (1). Как уже отмечалось, это скопление плоских мембранных цистерн, лежащих параллельно друг другу. Каждое такое скопление называется диктиосомой; в клетке может быть много диктиосом. В комплексе Гольджи продолжается модификация белков. Конечные продукты организуются в мембранные пузырьки, которые отшнуровываются от

цистерн комплекса Гольджи. Те пузырьки (2), которые содержат экспортные или мембранные белки, перемещаются к плазмолемме. Здесь их мембраны сливаются с плазмолеммой, что приводит к высвобождению белков за пределы клетки или вхождению их в состав мембран. Другие пузырьки (содержащие гидролитические ферменты) становятся лизосомами.

ЛИЗОСОМЫ

Лизосомы – это мембранные пузырьки, содержащие ферменты гидролиза биополимеров. Они образуются, отпочковываясь от цистерн комплекса Гольджи. Функция лизосом – внутриклеточное переваривание макромолекул. Причём, в лизосомах разрушаются как отдельные макромолекулы (белки, полисахариды и т.д.), так и целые структуры – органеллы, микробные частицы и пр. Это могут быть вещества и структуры той же самой клетки; в результате, обеспечивается самообновление состава клетки (при условии одновременно идущих процессов синтеза и сборки). Кроме того, в лизосомах разрушаются и продукты эндоцитоза, т.е. растворённые вещества или твёрдые частицы, захваченные клеткой из окружающей среды.

Различают 3 типа лизосом, которые представлены на электронограмме (рис.2.4).

1. Первичные лизосомы (1) имеют гомогенное содержимое. Очевидно, это вновь образованные лизосомы с исходным раствором ферментов.

2. Вторичные лизосомы (2) образуются либо путём слияния первичных лизосом с пиноцитозными или фагоцитозными вакуолями, либо путём захвата собственных макромолекул и органелл клетки.

3. Остаточные (резидуальные) тельца, или телолизосомы, появляются тогда, когда переваривание не приводит к полному разрушению захваченных структур. Непереваренные остатки уплотняются, в них часто откладывается пигмент, а сама лизосома теряет свою активность.

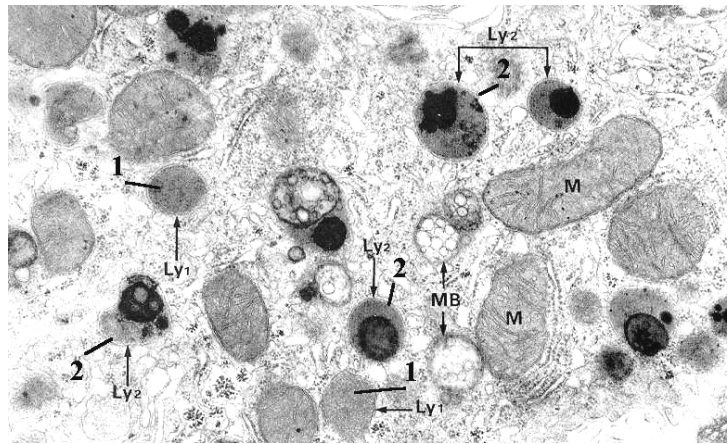


Рис.2.4. Электронограмма лизосомального аппарата.

ПЕРОКСИСОМЫ

Пероксисомы (1) образуются путём отшнуровывания мембранных пузырьков от цистерн комплекса Гольджи, но содержат особый набор ферментов. Они катализируют прямое взаимодействие субстрата с кислородом; причём, последний превращается в пероксид водорода, H_2O_2 – опасный для клетки окислитель. Поэтому пероксисомы содержат каталазу – фермент, разрушающий H_2O_2 до воды и кислорода. Иногда в пероксисомах обнаруживается кристаллоподобная структура (2) – нуклеоид (рис.2.5).

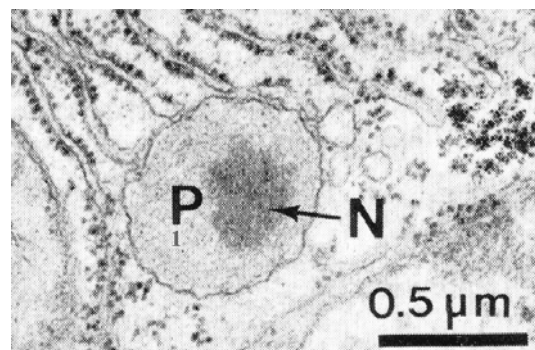


Рис.2.5. Пероксисомы эукариотической клетки (электронограмма).

МИТОХОНДРИИ

Основа структуры митохондрий – это наличие у них двух мембран - наружной и внутренней, причем внутренняя мембрана образует многочисленные впячивания (кristы) в матрикс митохондрии (рис.2.6). Между наружной и внутренней мембраной – межмембранное пространство.

Основная структурная особенность митохондрий – это наличие у них двух мембран - наружной (1) и внутренней (2), - из которых вторая образует многочисленные впячивания (кristы) (3) в матрикс (4) митохондрии.

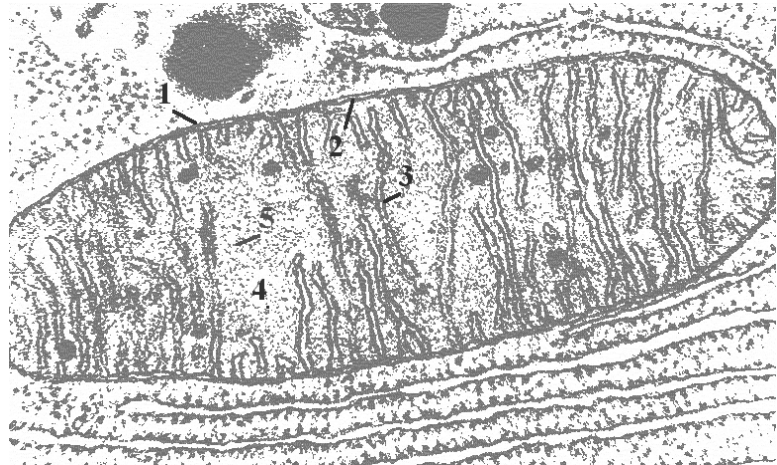


Рис.2.6. Электронограмма митохондрии.

Форма митохондрий варьирует от почти сферической до очень вытянутой. В некоторых клетках митохондрии имеют ещё более сложную форму: например, образуют разветвления. По мнению некоторых ученых, в ряде случаев митохондрии в составе одной клетки сообщаются между собой специальными мостиками (сливаются в единую митохондриальную сеть), так что по сути такая клетка содержит одну гигантскую митохондрию с сетевидной структурой (рис.2.7, 2.8). Совокупность всех митохондрий в данной клетке, вне зависимости от их формы и взаимного расположения, получила название «хондриом».

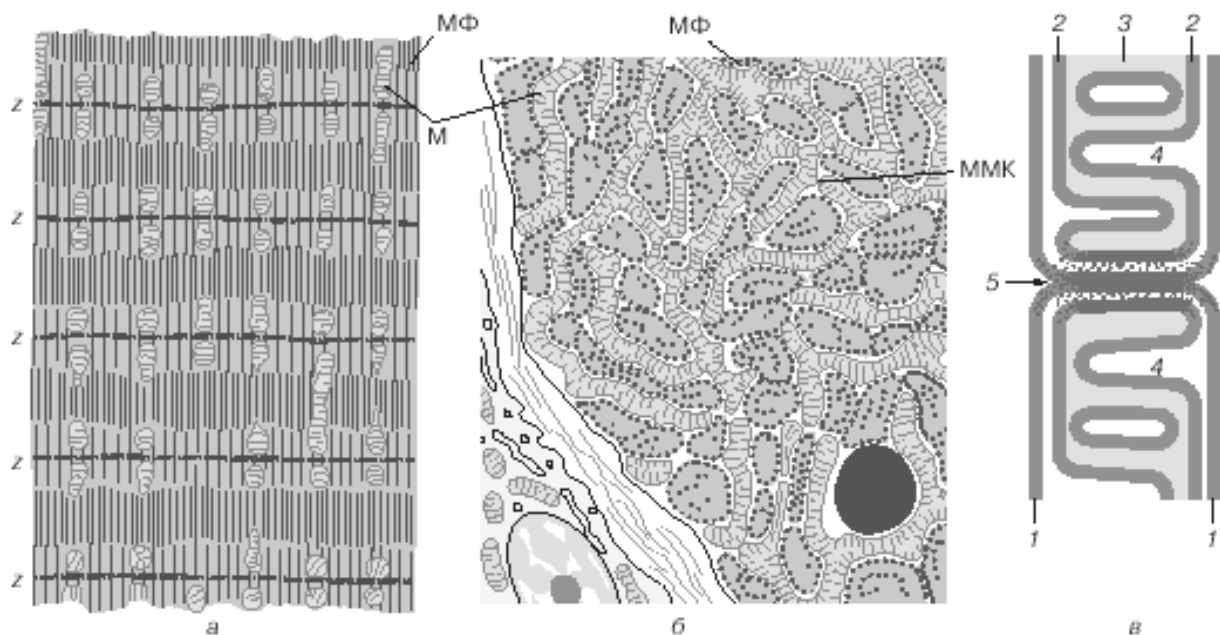


Рис.2.7. Митохондриальный ретикулум в поперечнополосатой скелетной мышце: а - на продольном сечении мышечного волокна видны мелкие сечения митохондрий; б - на по-

перечном сечении митохондрии (М) имеют вид разветвленных сложных сетей; МФ - миофибриллы, ММК межмитохондриальный контакт; в - схема строения ММК: 1 - внешняя митохондриальная мембрана, 2 - внутренняя межмитохондриальная мембрана, 3 - матрикс митохондрии, 4 - межмембранное пространство, 5 - межмитохондриальный контакт.

Характеристика компонентов митохондрии:

1. Наружная мембрана. Содержит около 20% всего митохондриального белка. Включает ферменты липидного обмена. Обладает высокой проницаемостью для многих мелких молекул.

2. Межмембранное пространство (ширина 10-20 нм) концентрирует ионы водорода, которые выкачиваются из матрикса. Это создает протонный градиент концентрации по обе стороны внутренней мембраны. Энергия этого градиента используется для синтеза АТФ и транспорта веществ через внутреннюю мембрану.

3. Внутренняя мембрана, включая мембраны крист, значительно превосходит по площади поверхность наружной мембраны (иногда в несколько тысяч раз). Обладает избирательной проницаемостью. Содержит в своем составе 4 функционально активных компонента:

А) транспортные системы 3 типов: 1) для АТФ, АДФ и фосфата; 2) для энергетических метаболитов (пируват, сукцинат и др.); 3) для неаденозиновых фосфатов (цитидиновых, гуатидиновых и др.).

Б) все элементы цепи переноса электронов;

В) сукцинатдегидрогеназа;

Г) АТФ-синтетаза – формирует т.н. субмитохондриальные частицы в форме белого гриба (4000 на 1 кв.мкм)

4. Митохондриальный матрикс – имеет мелкозернистую структуру и содержит все ферменты цикла Кребса (кроме СДГ), ферменты окисления жирных кислот, гранулы с ионами магния и кальция. В функциональном отношении митохондриальный матрикс сосредоточен на основных энергетических реакциях, участвует в теплопродукции и контролирует внутриклеточную концентрацию кальциевых ионов.

Кроме того, митохондрии отличаются от всех других органелл тремя интересными особенностями.

А. Они содержат собственную ДНК - от 1 до 50 небольших одинаковых циклических (кольцевых) молекул. ДНК имеют генетический код, отличающийся от хромосомных ДНК. По своим характеристикам митохондриальная ДНК очень близка бактериальным ДНК.

Б. Митохондрии могут использовать свои собственные РНК (все классы) для синтеза собственных белков.

В. Митохондрии содержат собственные рибосомы, которые по размеру несколько меньше цитоплазматических рибосом и напоминают рибосомы бактерий. Данная система синтеза белков (автономного по отношению к клетке в целом) обеспечивает образование примерно 10 % митохондриальных белков. Остальные белки кодируются ядром и синтезируются цитоплазматическими рибосомами.

Таким образом, структура ДНК, РНК и рибосом сближает митохондрии с бактериями. Предполагают, что в эволюции митохондрии появились как результат симбиоза древних

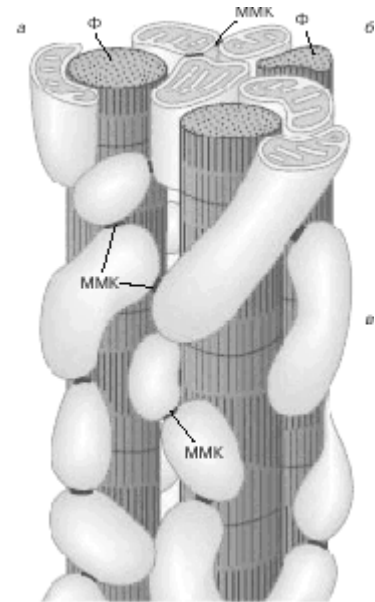


Рис.2.8. Схема расположения митохондрий и миофибрилл (Ф); ММК - межмитохондриальные контакты.

аэробных бактерий с анаэробными эукариотическими клетками. В процессе длительной интеграции митохондрии постепенно утратили контроль над собственной судьбой, однако умудрились сохранить признаки своей ранее существовавшей автономии в процессе длительного процесса эволюции.

Главная (интегральная) функция митохондрий – завершение окислительного распада питательных веществ и образование за счёт выделяющейся при этом энергии АТФ – временного (но при этом – главного) аккумулятора энергии в клетке.

Количество, размеры и расположение митохондрий в клетке зависят от ее функционального состояния.

1. В мышечных волокнах, где потребности в энергии особенно велики, митохондрии содержат очень много плотно расположенных пластинчатых (ламинарных) крист.

2. В клетках печени количество крист в митохондриях значительно меньше и сами митохондрии относительно невелики (однако их количество все же достигает 2,5 тыс.).

3. В клетках коры надпочечников кристы имеют тубулярную структуру и выглядят на срезе как мелкие везикулы. Это обусловлено тем, что внутренняя митохондриальная мембрана при этом участвует не только в энергетических реакциях, но и в синтезе стероидных гормонов.

В среднем одна митохондрия функционирует в течение 10 суток. Обновление оргanelл происходит путем их бинарного деления. Таким образом, митохондрии являются самовоспроизводящимися оргanelлами. Однако собственная митохондриальная ДНК не способна обеспечить оргanelлы всеми необходимыми для обновления белками – часть белков кодируется ядерными генами и поступает из окружающей гиалоплазмы. Поэтому митохондрии называют полуавтономными структурами.

У млекопитающих митохондриальный геном наследуется от матери: при оплодотворении митохондрии сперматозоида не способны проникнуть в яйцеклетку. Это уникальное явление используется для выявления генеалогических связей по женской линии, что бывает важно при идентификации личности (как при жизни, так и после смерти).

ЦИТОСКЕЛЕТ

Цитоскелет – это динамичная пространственная внутриклеточная система, состоящая из 4 типов волокнистых или трубчатых структур, каждая из которых специализирована на выполнении определенной функции.

4 типа структур:

1. Микрофиламенты
2. Промежуточные филаменты
3. Микротрубочки
4. Микротрабекулы

1. Микрофиламенты

Микрофиламенты – это немембранные фибриллярные (нитевидные) компоненты цитоскелета, представляющие собой две взаимно скрученные нити общим диаметром 6 нм и длиной от 1 мкм до 60 мкм. Каждая из двух нитей представлена белком F-актином (фибрилярным (нитевидным) актином). F-актин образован цепочкой из молекул G-актина. Каждая молекула G-актина (глобулярного актина) – овоидная (яйцевидная) молекула с длинной осью около 7 нм. Содержит на своей поверхности две пары специальных мест – комплементарных сайтов (по принципу «замок-ключ»):

одна пара – для связи с выше и ниже расположенными молекулами G-актина в составе одной цепи;

другая пара – для соединения с молекулами G-актина в составе второй (комплементарной) цепи.

Двойная цепочка фибриллярного актина слегка закручена влево (шаг полного витка – 77 нм). В 2 желобках между двумя комплементарными нитями F-актина находятся две белковые нити тропомиозина.

Двойная актиновая нить обладает свойством полярности. Это свойство заключается в том, что каждый микрофиламент содержит (-)- и (+)-концы. При постоянном самообновлении актиновой нити к (+)-концу присоединяются новые глобулы (субъединицы) G-актина, однако при этом со стороны (-)-конца отщепляются «старые» субъединицы. Этот механизм позволяет не только проводить обновление актиновых нитей, но и изменять их длину: если присоединение субъединиц происходит быстрее, чем их отщепление, то нить в целом удлиняется; и наоборот... При полной блокаде (+)-конца происходит постепенная диссоциация актиновых микрофиламентов.

Актиновые филаменты обнаружены практически во всех эукариотических клетках. Содержание актина даже в немышечных клетках достигает 10 % от всех белков. Количество микрофиламентов варьирует (например, в микрофаге - около 100.000 актиновых микрофиламентов).

Микрофиламенты формируют два типа комплексов:

1. Тонкопетлистая ажурная сеть (или 3-мерная паутина), которая заполняет всю цитоплазму. Как правило, на периферии цитоплазмы такая сеть сравнительно более плотная. В узлах сети нити скреплены между собой α -актинином.
2. Волокна напряжения – пучки, идущие от одного конца клетки к другому. Концы нитей прикрепляются к наружной клеточной мембране с помощью промежуточных белков (α -актинин, винкулин, талин).

За счет постоянного обновления глобул G-актина нити в сети и в волокнах не стабильны (не жестко фиксированы), а находятся в динамическом равновесии.

Актиновые нити сами по себе не способны к сокращению. Для этого необходим дополнительный компонент, способный связываться с актиновыми филаментами при использовании энергии. Действительно, между актиновыми нитями располагается ограниченное количество миозиновых микрофиламентов, которые в отличие от актиновых являются прерывистыми и представлены короткими фрагментами. Миозиновые фрагменты при использовании энергии способны связывать отдельные актиновые нити и изменять общую геометрию структур цитоскелета.

Более подробно механизм взаимодействия актина и миозина будет рассмотрен в лекции по мышечному сокращению.

Функции:

1. Поддержание тонуса клеточной поверхности (за счет нитей напряжения, которые удерживают противоположные участки плазмолеммы).
2. Изменение конфигурации клетки (за счет изменения общей геометрии сети актиновых нитей).
3. Участие в механизмах пиноцитоза и фагоцитоза (за счет локального (местного) изменения конфигурации околоскелетной уплотненной сети).
4. Перемещение клетки (за счет формирования ламеллоподий – выростов плазмолеммы, которые способны закрепляться за окружающие клетку структуры (например, коллагеновые волокна) и перемещать клетку на новое место).
5. Перемещение внутриклеточных структур – отдельных органелл или групп органелл (за счет связывания этих органелл с концами актиновых нитей).
6. Изменение консистенции цитоплазмы в определенном месте, например, в области формирования псевдоподий (за счет перехода жидкого золя в более устойчивый гель и обратно).
7. Формирование микроворсинок. Представляют собой выпячивания плазмолеммы длиной 1-2 мкм и диаметром до 0,1 мкм. Основу микроворсинки составляет строго организованный пучок продольно ориентированных актиновых нитей. Нити находятся в динамическом равновесии, поэтому длина микроворсинок может изменяться – с помощью этого некоторые клетки могут существенно увеличивать или уменьшать площадь своей поверхности (пример

– кишечный эпителий).

8. Формирование стереоцилий. Особо крупные микроворсинки (длина до 7 мкм). Формирование таких микроворсинок связано не с увеличением площади поверхности, а с деятельностью особых клеток (сенсорные клетки в составе органа слуха и равновесия). Роль стереоцилий связана с тем, что в определенных условиях они могут отклоняться от своего первоначального положения. При этом изменения конфигурации актинового стержня и поверхности клетки приводят к возбуждению мембраны.

2. Микротрубочки

Микротрубочка представляет собой полый цилиндр диаметром 24 нм. Толщина стенки микротрубочки – 5 нм. Как и микрофиламенты, микротрубочки тоже образуют в клетке густую сеть. Сеть начинается от центриоли (в перинуклеарной области) и радиально распространяется к плазмолемме. Вблизи плазмолеммы микротрубочки совместно с актиновыми микрофиламентами формируют терминальную сеть. Кроме того, микротрубочки идут вдоль длинной оси клеток и их отростков.

Стенка микротрубочки состоит из одного слоя глобулярных частиц белка тубулина (рис.2.9). Этот слой образован 13 нитями (протофиламентами), которые в свою очередь состоят из цепочки чередующихся глобул α - и β -тубулина. На поперечном срезе микротрубочки 13 таких нитей образуют замкнутое кольцо. Длина микротрубочки может достигать нескольких микрометров.

В желобках (промежутках между нитями) встраиваются специальные белковые молекулы – MAP-белки (microtubule associated proteins). Выполняют 4 функции:

1. Стабилизация структуры микротрубочек.
2. Связывание микротрубочек с другими элементами цитоскелета.

3. Перемещение внутриклеточных ультрачастиц вдоль микротрубочки (обеспечение основных потоков внутриклеточного направленного активного транспорта). При этом транспорт веществ идёт, по-видимому, не через внутренний просвет микротрубочки, а по перитубулярному пространству.

4. Связывание микротрубочек с некоторыми органеллами, которые на своей поверхности содержат белок кинезин (кинезин способен перемещать органеллы вдоль микротрубочек с помощью тубулин-кинезинового хеомеханического преобразователя).

Как и микрофиламенты, микротрубочки образуются путём самосборки. Следовательно, являются динамичными структурами, которые постоянно растут с одного (+)-конца и постоянно отделяются с другого (-)-конца. Таким образом, в неделящейся (интерфазной) клетке создаваемая микротрубочками сеть играет роль достаточно жесткого цитоскелета, поддерживающего форму клетки, а также участвует в энергозависимом транспорте веществ и органелл в цитоплазме. Кроме того, микротрубочки совместно с микрофиламентами участвуют в процессах направленного роста некоторых клеток. В делящихся же клетках сеть микротрубочек перестраивается и формирует т.н. веретено деления. Оно связывает хромосомы с центриолями и способствуют правильному их расхождению к полюсам делящейся клетки.

Помимо указанных структур, микротрубочки обладают способностью формировать

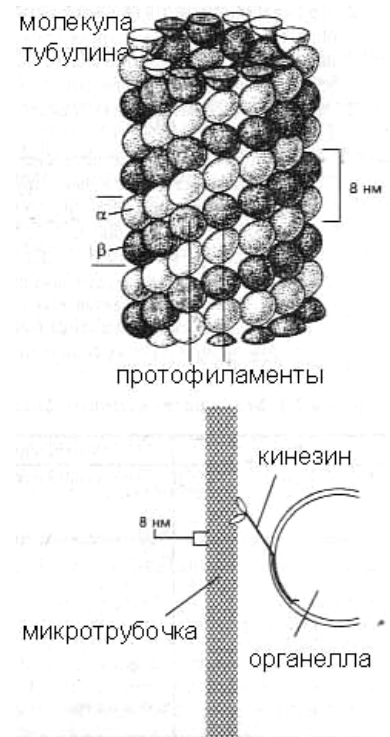


Рис.2.9. Принципиальная схема структуры микротрубочек.

более сложные и упорядоченные структуры:

1. Центриоли.
2. Реснички.
3. Жгутики.

Особое внимание необходимо уделить тому главному механизму, который обеспечивает подвижность микротрубочек в составе ресничек и жгутиков.

Этот механизм получил название – тубулин-динеиновый хемомеханический преобразователь. Основан на том, что в составе аксономы реснички или жгутика присутствует специальный белок – динеин. Этот белок формирует устойчивый комплекс с тубулином той или иной микротрубочки и обладает важным свойством – способностью расщеплять АТФ (рис.2.9). При высвобождении энергии головка динеина скользит по тубулину соседней пары микротрубочки. При этом происходит смещение соседних пар (дуплетов) – и ресничка в целом вынуждена изгибаться. Тысячекратное повторение такого процесса приводит к тому, что структура в целом начинает совершать характерное движение:

- а) ресничка – циклический волнообразный изгиб;
- б) жгутик – синусоидальное колебательное движение (биение).

3. Промежуточные филаменты.

Еще одна система цитоскелета представлена промежуточными филаментами, которые имеют толщину от 7 нм до 11 нм (т.е. тоньше микротрубочек, но толще микрофиламентов). Длинные нити промежуточных филаментов построены из последовательно соединенных («конец в конец») субъединиц длиной 60-90 нм. Каждая субъединица представляет собой тройную спираль, состоящую из трех различных полипептидных цепочек. Промежуточные филаменты обладают свойством цитоспецифичности, т.е. белки, из которых они построены, характерны не для всех клеток, а для строго определенных клеточных линий. В соответствии с данными Б.Албертса (1994), все известные на сегодня промежуточные филаменты можно разделить на 4 основные группы, каждая из которых включает по несколько белков.

Типы промежуточных филаментов

Тип	Характерные белки	Локализация
1	Кератины	Эпителиоциты и их производные
2	Виментин	Клетки мезенхимного происхождения
	Десмин	Мышечные клетки
	Глиальный полипептид	Астроциты и шванновские клетки
3	Белки нейрофиламентного триплета	Нейроны
4	Ядерные ламины А, В и С	Ядерная оболочка всех клеток

Рассмотрим, как устроены промежуточные филаменты в составе эпителиальных клеток (из кератинов). Они формируют в цитоплазме трехмерную сеть, которая окружает клеточное ядро в виде корзинки и простирается до плазматической мембраны. На периферии клетки промежуточные филаменты фиксируются к мембране с помощью т.н. пластинки прикрепления, которая участвует в формировании десмосом (более подробно этот материал будет рассмотрен в связи со структурой межклеточных контактов).

Характерно, что промежуточные филаменты не содержат в своем составе компонентов, обладающих способностью расщеплять АТФ. Следовательно, эти филаменты не участвуют в энергозависимом (активном) внутриклеточном транспорте.

Функции промежуточных филаментов:

1. Формирование внутриклеточного каркаса.
2. Обеспечение упругости клетки.
3. Обеспечение упорядоченности расположения компонентов цитоплазмы.

4. Микротрабекулы.

Сегодня полагают, что микротрабекулы формируют тончайшую волокнистую сеть нитей, которая пронизывает всю гиалоплазму и прикреплена ко всем без исключения цитоплазматическим структурам. Микротрабекулы представляют собой ячейки этой сети толщиной 10-15 нм. Микротрабекулы делают клетку «гиперорганизованной», однако химический состав нитей до сих пор не установлен (что весьма удивительно с учетом их распространенности). Некоторые ученые даже считают, что трабекулярная ячеистая сеть является результатом посмертного изменения клеток или появляется в результате фиксации тканей.

РИБОСОМЫ

Мы уже встречались с рибосомами, когда рассматривали гранулярную эндоплазматическую сеть. Гранулярная структура данной ЭПС обусловлена наличием на её поверхности рибосом. Такие рибосомы называются мембраносвязанными; они осуществляют синтез белков, попадающих во внутреннее пространство ЭПС. Но бывают и мембранонесвязанные, или свободные, рибосомы. Они синтезируют белки, которые либо остаются в гиалоплазме, либо переходят в состав тех или иных клеточных структур (ядра, митохондрий, цитоплазмы).

Рибосома состоит из двух субъединиц – малой и большой (рис.2.10). Каждая из них – это свёрнутый рибонуклеопротеидный тяж, содержащий несколько функциональных центров. Рибосомные РНК (рРНК) образуются в ядрышках. Там же, видимо, формируются и сами субъединицы, которые затем перемещаются из ядра в цитоплазму.

Дальнейшая сборка субъединиц в единую рибосому происходит при участии матричной РНК (мРНК) и соответствующей транспортной РНК (несущей начальную аминокислоту). С одной цепью мРНК постепенно связывается несколько рибосом. Находясь на примерно равном расстоянии друг от друга, они двигаются по мРНК в одном направлении. Такие структуры называются полисомами.

Биосинтез белка – это центральный процесс живой клетки: именно через него "мертвые" молекулы нуклеиновых кислот обретают жизнь, химия превращается в биологию.

Поток информации в виде мРНК и поток материала в виде аминоксил-тРНК поступают в рибосомы, которые являются молекулярными машинами, осуществляющими перевод, или трансляцию, генетической информации с языка нуклеотидной последовательности мРНК на язык аминокислотной последовательности синтезируемой полипептидной цепи белка.

Каждая рибосома последовательно сканирует цепь мРНК (движется вдоль нее от одного конца к другому) и соответственно выбирает из среды те аминоксил-тРНК, которые со-

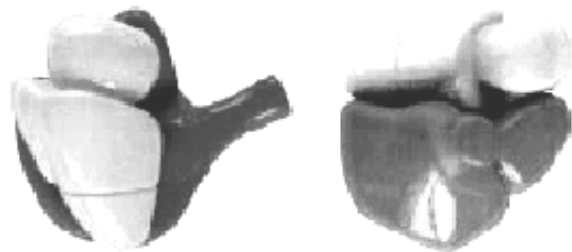
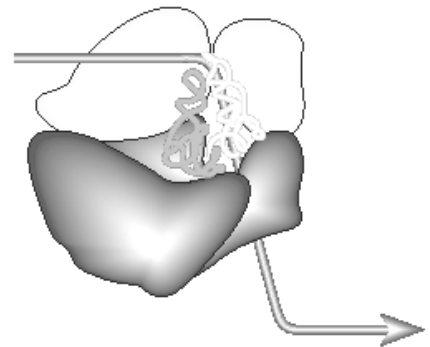


Рис.2.10. Модель рибосомы в двух различных проекциях: слева – в так называемой перекрывающейся проекции, когда малая (40S) субчастица обращена к зрителю и закрывает собой часть большой (60S) субчастицы; справа – в боковой проекции, когда к зрителю обращен боковой палочкообразный выступ большой (60S) субчастицы, а малая (40S) субчастица расположена сверху.

ответствуют (комплементарны) триплетным комбинациям нуклеотидов, находящимся в данный момент в рибосоме. Таким образом, движение рибосомы вдоль мРНК задает строгий временной порядок вхождения в рибосому разных аминоацил-тРНК в соответствии с порядком расположения кодирующих нуклеотидных комбинаций (кодонов) вдоль мРНК. Аминокислотный остаток выбранной аминоацил-тРНК каждый раз ковалентно присоединяется рибосомой к растущей полипептидной цепи, а деацилированная тРНК освобождается из рибосомы в раствор. Так последовательно остаток за остатком строится полипептидная цепь (рис.2.11).

По мере синтеза полипептидная цепь частично высвобождается из рибосомы и начинает сворачиваться в глобулу (котрансляционный фолдинг), а по завершении синтеза, то есть по прочтении всей мРНК, она освобождается из рибосомы и окончательно сворачивается (посттрансляционный фолдинг). Синтезируемый белок может транспортироваться через клеточные мембраны, что характерно для белков, производимых клеткой для общих нужд организма или клеточной популяции (секретируемые белки). Сворачивание белка и его транспорт через мембраны может сопровождаться различными ковалентными модификациями с помощью ферментов (процессинг белка)

Рис.2.11. Размещение основных функциональных лигандов (цепь мРНК и две тРНК) в рибосоме. Контуры рибосомы даны в соответствии с последними данными криоэлектронной микроскопии. Полость между субчастицами является главным функциональным карманом рибосомы, здесь размещаются две молекулы тРНК. Согласно представленной модели, цепь мРНК движется сквозь рибосому через шею малой субчастицы и выходит в зазор между центральным и левым боковыми выступами большой субчастицы.



Итак, процесс создания химической структуры белка (синтез полипептидной цепи) и в значительной мере ее физическое сворачивание в функционально активную белковую глобулу осуществляются рибосомой. Количество рибосом в клетке сильно варьирует - от тысяч до десятков тысяч на клетку - в зависимости от интенсивности белкового синтеза в данном типе клеток. Каждая рибосома полностью прочитывает одну молекулу мРНК и в соответствии с ее программой синтезирует одну молекулу белка, после чего может быть запрограммирована другой молекулой мРНК и произвести другую молекулу белка и т.д.

Часть третья

Ядро клетки и пролиферативные процессы

ВВЕДЕНИЕ

Представление о дискретности организмов животных и растений, а именно об их построении из отдельных фрагментов, называвшихся то клетками (Р.Гук), то “мешочками” или “пузырьками” (М. Мальпиги, Н.Грю), то “зернышками” (К.Вольф), достаточно долго являлось лишенным конкретного содержания. Исследования Ф.Фонтаны, увидевшего и изобразившего ядра и даже ядрышки в клетках кожи угря, остались незамеченными; досадно, что и сам Фонтана не придал значения своему наблюдению, что подтверждает роль случая, неоднократно ставившего ученых в неловкое положение. Итак, описанное Ф.Фонтана ядро вновь открыто Я.Пуркине (1825) в ненасиженном курином яйце; его ученик Г.Валентин первым предложил понятия “ядро” и “ядрышко”, но вновь значение этого структурного компонента не было разгадано. Вскоре клеточными ядрами заинтересовались Шлейден, Шванн и появились первые предположения об их предназначении; по крайней мере, с теорией Шванна вы уже ознакомились.

Понятие “ядро” произошло от латинского слова *nucleus* – орех. Ядро является характерным компонентом для большинства клеток, исключение составляют лишь высокоспециализированные клетки, утратившие ядро в связи с функциональными особенностями. У синезеленых водорослей, бактерий и актиномицетов структурно оформленное ядро не выявляется, однако и эти организмы имеют его химический, генетический и функциональный аналог, именуемый нуклеоплазмой или нуклеоидом прокариотов (ядерной зоной).

При оценке физиологического значения ядра в жизни клеток различают два кардинальных аспекта:

1. Хранение, редупликация, рекомбинация, репарация генетического материала.
2. Метаболическая функция ядра в клетке, как в дифференцирующейся, так и в специализированной.

В ядрах выделяют 4 основных элемента: а) ядерную оболочку, б) хроматин, в) ядрышки, г) ядерный сок (кариоплазма, или нуклеоплазма) – является той средой, в которой находятся хроматин и ядрышки.

ХАРАКТЕРИСТИКА СТРУКТУРНЫХ КОМПОНЕНТОВ ЯДРА

Ядерная оболочка (кариотека). Обеспечивает обособление внутриядерных структур от цитоплазматических с одной стороны и осуществление обмена веществ между ядром и цитоплазмой с другой стороны. Ядерная оболочка по ряду свойств отличается от клеточной – например, в отличие от клеточной, она не способна восстанавливать повреждение своей структуры. Вероятно, эта особенность объясняется положительным электрическим зарядом ядерной оболочки. Клеточная мембрана имеет отрицательный заряд. При повреждении поверхностного слоя восстановление происходит достаточно быстро и в присутствии ионов Ca^{2+} . Восстановления ядерной мембраны не происходит и, возможно, связано со сходством зарядов оболочки и ионов Ca^{2+} . Ядерная оболочка состоит из наружной и внутренней ядерных мембран, перинуклеарной цистерны, ядерной пластинки и ядерных пор. При максимальных электронно-микроскопических исследованиях было показано, что наружная и внутренняя мембраны трехслойны и аналогичны цитоплазматическим мембранам.

- Наружная ядерная мембрана представляет собой типичную биологическую мембрану, на поверхности которой располагаются рибосомы. На рибосомах синтезируются белки, поступающие в перинуклеарные цистерны.

- Перинуклеарная цистерна частично связана с гранулярной ЭПС и, вероятно, имеет особое значение в клетках, цитоплазматические мембраны которых слабо развиты и, как правило, не связаны с рибосомами.
- Внутренняя ядерная мембрана связана с хромосомным материалом и отделена от содержимого ядра ядерной пластинкой.
- Ядерная пластинка содержит белки промежуточных филаментов – ламины типов А, В и С, имеет толщину от 80 до 300 нм, участвует в организации ядерной оболочки и перинуклеарного хроматина, связана с поровыми комплексами и играет главную роль в поддержании формы ядра..
- Ядерные поры являются специализированными коммуникациями, осуществляющими транспорт между содержимым ядра и цитозолем: из ядра в цитоплазму транспортируются разные виде РНК; из цитоплазмы в ядро поступают ферменты, необходимые для синтеза РНК, для регуляции интенсивности этих синтезов и, в ряде клеток, молекулы гормонов, регулирующих активность синтеза РНК. Ядерная пора имеет диаметр 80 нм и на тангенциальном срезе представлена кольцами. Распределены поры по поверхности ядра относительно равномерно, их общее количество колеблется между 3-4 тыс. Просвет поры к центру воронкообразно сужается, поэтому наружный и внутренний диаметры не одинаковы. Канал поры заполнен веществом с более высокой электроннооптической плотностью по сравнению с примыкающей кариоплазмой и цитоплазмой. Комплекс поры представляет собой сложную структуру, состоящую из двух рядов связанных между собой белковых гранул, каждая из которых содержит по 8 гранул, располагающихся на равном расстоянии друг от друга по обе стороны ядерной оболочки (рис.3.1).

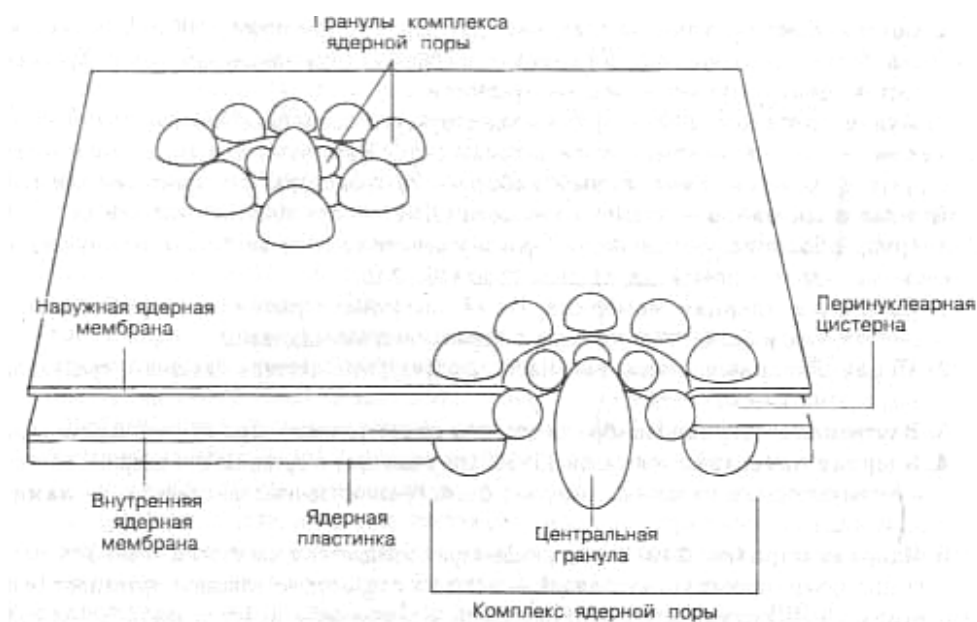


Рис.3.1. Принципиальная схема комплекса ядерной поры.

Эти гранулы по размерам превосходят рибосомы. Гранулы, расположенные на цитоплазматической стороне поры, обуславливают осмиофильный материал, окружающий пору. В центре отверстия поры иногда имеется крупная центральная гранула, связанная с гранулами, описанными выше (возможно, это частицы, транспортирующиеся из ядра в цитоплазму). Отверстие поры закрыто тонкой диафрагмой. Канал поры в силу размера (9 нм диаметр и 15 нм длина) пропускает лишь небольшие водорастворимые молекулы. Помимо участия в ядерно-цитоплазматическом обмене, поры, возможно, выполняют и скелетную функцию. На эту мысль наводят и закономерное расположение пор по поверхности ядерной оболочки, и ограничивающие их плотные кольцевые валики, и проходящие через поры протоплазматические тяжи, а также сами стенки поры, соединяющие ядерные мембраны.

Хроматин. Этим термином в позапрошлом веке называли интенсивно окрашивающиеся структуры фиксированного ядра, отличные по форме от ядрышка (“chroma” – краска). Большая часть хроматиновых структур окрашивается основными красителями, некоторые – кислыми. Отсюда и названия – “базихроматин” и “оксихроматин”, которые, так же как и основное понятие “хроматин”, не связывали первое время с определенными химическими веществами и которые были чисто морфологическими определениями. Однако вскоре Гейденгайн и впоследствии Белар установили, что свойства хроматина зависят от нуклеиновой кислоты и что во время деления клетки из его материала образуются хромосомы.

Хроматин представляет собой комплекс основных белков гистонов и кислых “негистонов” с ядерной ДНК. Гистоны являются относительно однородной группой молекул щелочной природы, “негистоны” – сборной группой белков, относящихся к разным типам. После обработки и фиксации становятся видными два типа хроматина: хорошо окрашивающийся гетерохроматин, образованный осmioфильными гранулами и фибриллярными структурами, и светлый эухроматин.

Гетерохроматин – неоднородная, транскрипционно неактивная фракция. В световом микроскопе представлен в виде базофильных глыбок, в электронном – в виде скопления плотных гранул. Располагается преимущественно по периферии и вокруг ядрышек. Различают конститутивный и факультативный хроматин. Первый, судя по последовательности оснований, всегда находится в конденсированной форме, тогда как факультативный может быть избирательно гетерохроматическим или эухроматическим.

Функционально активные (участвующие в транскрипции) части хромосом находятся в деконденсированном (диффузном) состоянии – это **эухроматин**.

При изменении состояния клетки или в процессе дифференцировки возможен переход части гетерохроматина в эухроматин и обратно.

Половой хроматин. Одним из компонентов гетерохроматина может быть т.н. половой хроматин. У мужчин в наборе хромосом каждой клетки содержатся, как известно, по одной X- и Y-половой хромосоме. Обе они находятся в деконденсированном состоянии, т.е. входят во фракцию эухроматина. У женщин же в клетках содержатся по две X-хромосомы. Одна из них деконденсирована. Вторая же всегда находится в конденсированном состоянии, образуя в ядре компактное тельце – половой хроматин. Для его обнаружения обычно исследуют мазок крови. В нейтрофильных лейкоцитах женщин половой хроматин выявляется в виде барабанной палочки, находящейся в одном из сегментов ядра. По этому признаку в судебной медицине отличают кровь женщин от крови мужчин.

Благодаря белкам хроматин организован в нуклеосомы (рис.3.2).

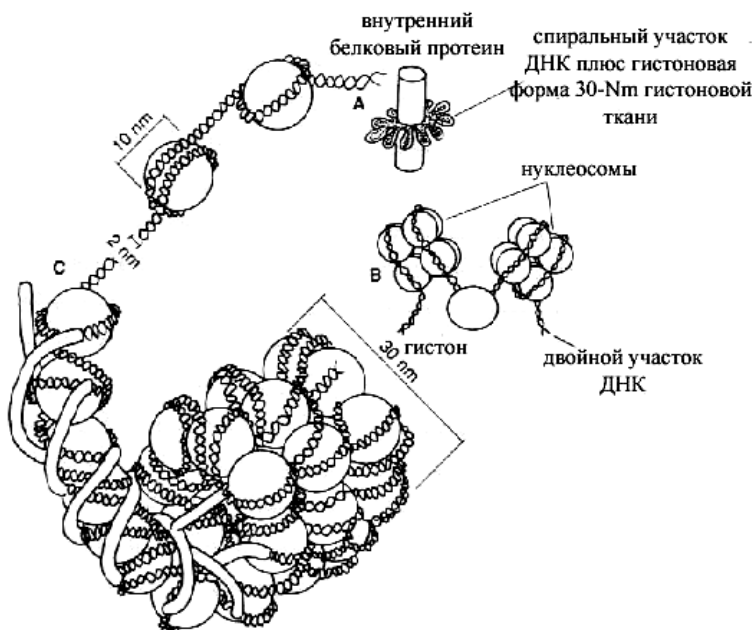


Рис.3.2. Принципиальная схема нуклеосомной организации хроматина.

Основа каждой нуклеосомы (1) - глобула из 8 молекул гистонов (октамер). Молекула ДНК "намотана" на огромное количество таких глобул, делая вокруг каждой из них по 2 оборота (рис.3.2). В участках между глобулами с ДНК связано ещё по 1 молекуле гистона. Совокупность нуклеосом выглядит как цепь бусин, а деконденсированный хроматин имеет гранулярную структуру (2).

Гетерохроматин тоже имеет нуклеосомную организацию, но упакован более плотно, что приводит к резкому сокращению длины каждой хромосомы.

На основании биохимических исследований и расчётов установлены следующие характеристики ядерной ДНК.

- а) В ядре любой соматической клетки человека содержится 46 молекул ДНК разной длины.
- б) Средняя длина одной молекулы - 4 см (120.000.000 нуклеотидных пар); всех вместе (в 1 ядре) - около 2 м.
- в) Общая масса всей этой ДНК (в 1 ядре) - 5,7 пг ($5,7 \times 10^{-12}$ г), во всех клетках организма человека - около 200 г.

Ядрышки.

Самая плотная структура ядра – это ядрышко (нуклеола), обычно имеющее округлую форму. В ядре может содержаться несколько ядрышек. Ядрышко формируется в особых участках хромосом – ядрышковых организаторах (рис.3.3). Здесь активно происходит синтез рибосомных РНК. Плотность ядрышка обусловлена тем, что в данном месте концентрируются: определенная последовательность нити ДНК, формирующиеся РНК различных размеров, а также необходимые для транскрипции комплексы ферментов.

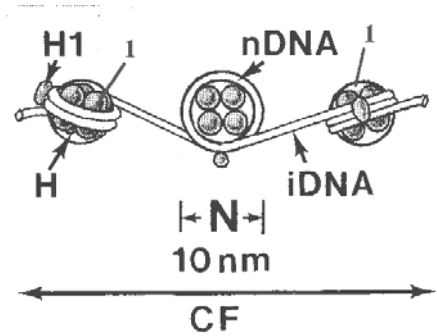


Рис.3.2 (продолжение). Нуклеосомы в составе эукариотической клетки (общая схема).

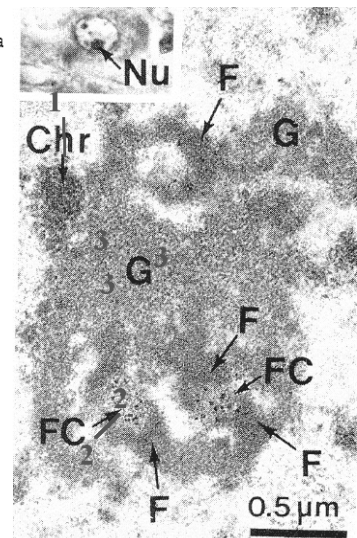
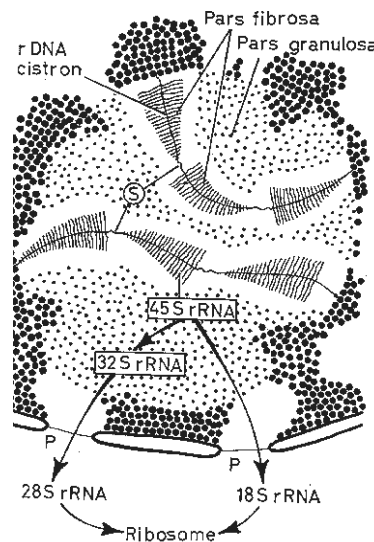


Рис.3.3. Ядрышко (схема и электронная микрофотография).

ДЕЛЕНИЕ КЛЕТОК

Увеличение числа клеток происходит путём их деления. У человека и животных известны 2 способа деления – митоз и мейоз.

При митозе вначале происходит удвоение количества ДНК в ядрах, а само деление приводит к образованию двух диплоидных клеток. Схема мейоза отличается тем, что вслед за первым делением почти сразу происходит второе (без предшествующего удвоения количества ДНК). В итоге, из одной диплоидной клетки образуются четыре клетки с гаплоидным количеством ДНК. Мейоз используется лишь в одном случае: по такому типу проходит последнее деление при образовании половых клеток. Все предыдущие деления предшественников половых клеток, а также все деления соматических клеток осуществляются путём митоза.

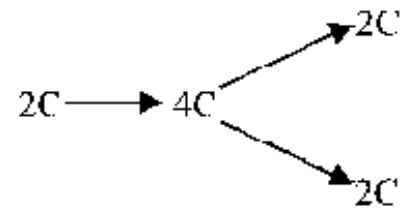


схема митоза

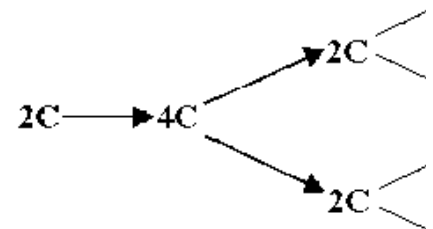


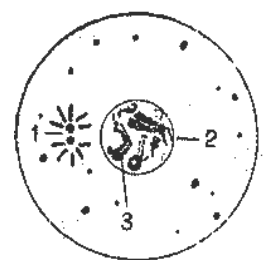
схема мейоза

Митоз

В митозе различают 4 стадии - профазу, метафазу, анафазу и телофазу.

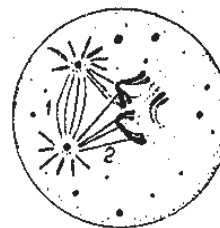
I. Профаза

1. Хромосомы переходят в компактную (конденсированную) форму. Полностью прекращается синтез РНК.
2. Исчезают ядрышки.
3. Разрушается ядерная оболочка.
4. Центриоли начинают расходиться к полюсам клетки и формировать веретено деления.
5. Значительно снижается синтез белков в клетке.

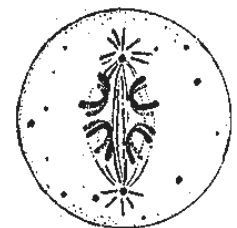


II. Метафаза

1. В клетке отсутствует ядерная оболочка.
2. Центриоли достигают полюсов клетки.
3. Хромосомы становятся конденсированными, выстраиваются в экваториальной плоскости клетки и образуют метафазную пластинку хромосом (материнскую звезду).
4. Сформировано веретено деления и из микротрубочек, соединяющих два полюса друг с другом и с хроматидами.



(ранняя метафаза)

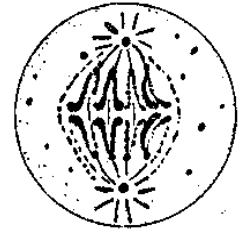


(поздняя метафаза)

III. Анафаза

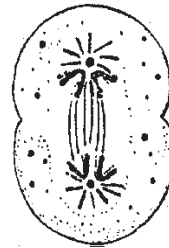
Анафаза - самая короткая стадия.

Хроматиды теряют связь друг с другом и начинают расходиться к полюсам клетки. Движение происходит за счёт разборки микротрубочек, связывающих центриоли с хроматидами и за счёт удлинения (сборки) микротрубочек, связывающих центриоли между собой. Это ведёт к расхождению самих полюсов.

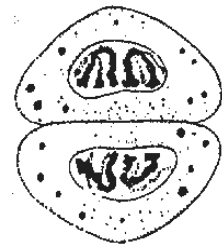


IV. Телофаза

1. Набор расходящихся хромосом возле полюсов останавливается.
2. Вокруг него формируется ядерная оболочка.
3. Хромосомы постепенно деконденсируются; в ядрах появляются ядрышки.
4. Между ядрами происходит разделение тела клетки (цитотомия).



(ранняя телофаза)



(поздняя телофаза)

В итоге получают две дочерние клетки.

КЛЕТОЧНЫЙ ЦИКЛ

Клеточный цикл - это время существования клетки: от деления до деления или от деления до гибели (рис.3.5).

В первом случае цикл включает 4 периода:

I. S - синтетический период. В это время в ядре происходит удвоение ДНК и хромосомных белков. В клетках, находящихся на этой стадии, обнаруживается разное количество ДНК - от 2с до 4с.

II. G₂ - постсинтетический (или премитотический) период. Он обычно не очень продолжителен и включает образование ряда других веществ, необходимых для прохождения митоза. Содержание ДНК в этот период - 4с.

III. M - митоз: деление с образованием двух диплоидных клеток.

IV. G₁ - пресинтетический (постмитотический) период. Это некоторый интервал времени от окончания митоза до начала синтеза ДНК (и ядерных белков) в дочерней клетке. Содержание ДНК в клетке - 2с.

Стадии G₁, M и G₂ объединяют общим термином "интерфаза".

Часто образующиеся при делении дочерние клетки выходят из митотического цикла, т.е. далее не делятся. Говорят, что они вступили в G₀-период. По этому признаку все клетки делятся на 3 типа:

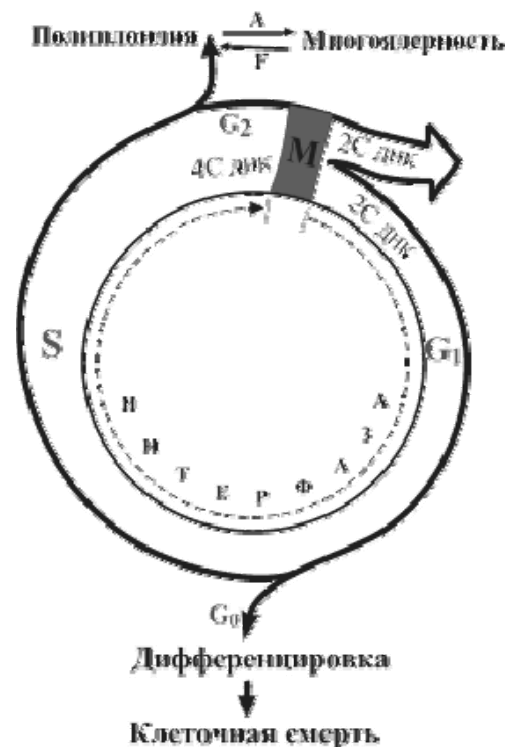


Рис.3.5. Принципиальная схема клеточного цикла.

а) Постоянно делящиеся клетки. Пример - клетки базального слоя эпителия.

б) Неделяющиеся клетки (в G_0 -периоде), сохранившие способность к делению при действии определённых стимулов. Таким образом, для них переход в G_0 -период обратим. Пример - клетки печени, а также стволовые клетки многих тканей.

в) Неделяющиеся клетки (в G_0 -периоде), окончательно потерявшие способность делиться. Переход в G_0 -период необратим. Пример - клетки всех слоёв эпидермиса кожи, кроме базального.

Как видно, не делятся клетки двух видов: с одной стороны, стволовые клетки (находящиеся в "резерве"); с другой стороны, клетки, вступившие в дифференцировку или уже завершившие её.

Для дифференцирующихся клеток клеточный цикл после конечного деления можно представить так:

$$M \rightarrow G_1 \leftrightarrow G_0 \leftrightarrow G_0(D_1) \rightarrow G_0(D_2) \rightarrow G_0(D_3) \rightarrow F \rightarrow \text{гибель}.$$

Иначе говоря, на определенной стадии дифференцировки клетки окончательно теряют способность делиться, а по достижении некоей финальной стадии может наступать их гибель. Хотя последнее не обязательно: дифференцировка, например, нервных клеток и мышечных волокон не заканчивается их гибелью: они функционируют в течение всей жизни организма.

ПОЛИПЛОИДИЯ

В ряде случаев деление клетки происходит особым образом, при котором могут образоваться многоядерные и полиплоидные клетки (рис.3.6). В данном случае чередуются 2 цикла:

1. В процессе митоза не совершается цитотомия: ядро делится, как обычно, на два, а разделения цитоплазмы не происходит. Образуется двуядерная клетка.

2. После удвоения ДНК в клетке оказываются два тетраплоидных (по содержанию ДНК) ядра.

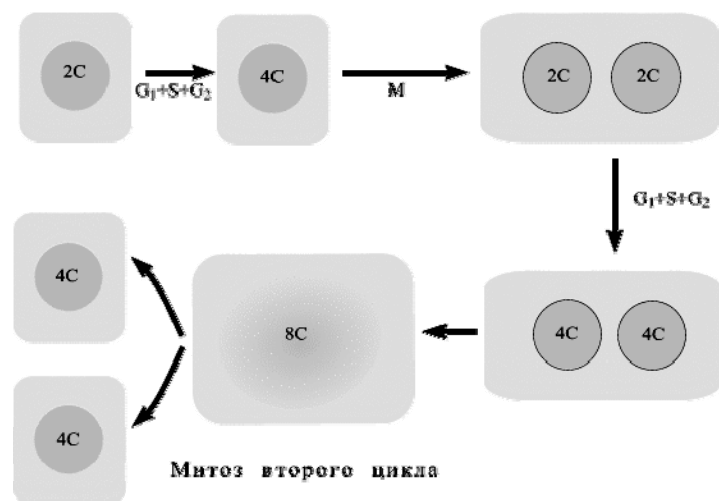


Рис.3.6. Полиплоидия (общая схема процесса).

Они в ходе митоза образуют 8с-плоидный набор хромосом, который распределяется по двум дочерним клеткам. Образующиеся клетки - тетраплоидные.

Дальнейшее чередование этих циклов даёт попеременно 4-ядерные клетки, 8с-плоидные клетки и т.д.

ГИБЕЛЬ КЛЕТОК

Различают две формы гибели клеток – некроз и апоптоз.

Некроз вызывается, главным образом, различными внешними факторами, химическими или физическими, которые прямо или опосредованно влияют на проницаемость мембран или на клеточную энергетику. Во всех этих случаях наблюдается достаточно монотонная последовательность нарушения клеточных функций и структур. Общим является то, что в клетке происходит изменение ионного состава, наблюдаются набухание мембранных компартментов, прекращение синтеза АТФ, белков, нуклеиновых кислот, деградация ДНК, активация лизосомных ферментов, что в конечном итоге приводит к растворению клетки – лизису.

Апоптоз может происходить без первичного нарушения клеточного метаболизма. При этом в результате воздействия различных стимулов происходит активация в ядре определенных генов, ответственных за самоуничтожение клетки (гены запрограммированной гибели клетки). Программа такого самоуничтожения может включаться в результате воздействия на клетку сигнальных молекул (часто это различные белковые факторы или различные гормоны). С другой стороны, к активации генов самоуничтожения может приводить прекращение регулирующего сигнала. Такая гибель (как бы без причины) встречается весьма часто при нормальном эмбриональном развитии и во взрослом организме.

Процесс апоптоза значительно отличается от некроза. На ранних его стадиях происходит возрастание уровня кальция в цитоплазме, но при этом мембранные органеллы не изменяются, синтез РНК и белка не падает. Позднее в ядре происходит активация специальных эндонуклеаз, происходит расщепление ДНК на нуклеосомные фрагменты, хроматин конденсируется, образуя грубые скопления по периферии ядра. Ядра начинают фрагментироваться, распадаться на «микроядра», каждое из которых покрыто ядерной оболочкой. Затем или одновременно с этим цитоплазма также начинает фрагментироваться. От клетки отшнуровываются крупные фрагменты, часто содержащие «микроядра». Это так называемые апоптотические тельца. При этом клетка «рассыпается». Апоптотические тельца в норме поглощаются фагоцитами или же претерпевают вторичные некротические изменения и в конце концов лизируются.